

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DU SERVICE DU PROFESSEUR AGRÉGÉ NOËL FIESSINGER
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS (PROFESSEUR G. ROUSSY)

ANNÉE 1931

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy ALBOT

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Aide-Préparateur au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté*

Né à Asnières (Seine), le 12 septembre 1903

HÉPATITES ET CIRRHOSES

*(Classification, pathogénèse et morphogénèse des hépatites
diffuses aiguës, subaiguës et chroniques,
d'après les
notions récentes sur la physio-pathologie hépato-biliaire)*

Président : M. GUSTAVE ROUSSY, Professeur

MASSON ET C^{ie}
== ÉDITEURS ==

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL DU SERVICE DU PROFESSEUR AGRÉGÉ NOËL FIESSINGER
ET DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS (PROFESSEUR G. ROUSSY)

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guy ALBOT

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Aide-Préparateur au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté*

Né à Asnières (Seine), le 12 septembre 1903.

HÉPATITES ET CIRRHOSSES

*(Classification, pathogénèse et morphogénèse des hépatites
diffuses aiguës, subaiguës et chroniques,
d'après les
notions récentes sur la physio-pathologie hépato-biliaire)*

Président : M. GUSTAVE ROUSSY, Professeur

MASSON ET C^{ie}
== ÉDITEURS ==

I. — Professeurs :

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . . .	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale . .	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	CUNEO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — Agrégés en exercice :

ALAJOUANINE	DONZELOT	LABBE (HENRI)	OBERLING
AUBERTIN	ECALLE	LAROCHE (GUY)	OLIVIER
BINET	FEY	LEMAITRE	PIEDELIEVRE
BENARD (HENRI)	GARNIER	LEVEUF	PORTES
BLANCHETIERRE	GASTINEL	LEVY-VALENSI	QUENU
BROCQ	GATELLIER	LIAN	RICHET
BRULÉ	GIROUD	MERCIER (FERNAND)	SEZARY
CADENAT	HARVIER	MILLOT	VALLERY-RADOT
CATHALA	HOVELACQUE	MONDOR	(Pasteur)
CHABROL	HUGUENIN	MOREAU	VAUDESCAL
CHEVALLIER	HUTINEL	MOULONGUET	VELTER
DE GAUDART D'ALLAINES	JOANNON	MOURE	VERNE
DOGNON	JOYEUX	MULON	VIGNES

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens :

BUSQUET	LEQUEUX	REITTERER	ZIMMERN
GUENIOT	NEVEU-LEMAIRE		

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent :

ABRAMI	DEBRE	LERI	METZGER
AUVRAY	DUVOIR	LE LORIER	MOCQUOT
BASSET	FIUSSINGER	LEVY-SOLAL	PROUST
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	MATHIEU	SCHWARTZ
CHIRAY			

V. — Chargés de cours :

MAUCLAIRE	CHAILLEY-BERT	LEDoux-LEBARD	WEILL-HALLÉ
FREY			

A MA MÈRE.

A MON PÈRE,
LE DOCTEUR NICOLAS ALBOT.

A TOUS LES MIENS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551604_0005

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

M. LE PROFESSEUR GUSTAVE ROUSSY,

Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté,
Directeur de l'Institut du Cancer,
Membre de l'Académie de Médecine,

*qui, durant cinq années, a bien voulu
me prodiguer ses précieux conseils avec
une bienveillance inlassable dont je lui
suis profondément reconnaissant.*

A MON MAITRE,

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOËL FIESSINGER,

Médecin de la Charité.

Tout au long de ce travail qu'il a inspiré, je n'ai eu qu'à me laisser guider par son œuvre féconde et par ses enseignements bienveillants. En lui dédiant cette thèse, je ne lui rends qu'un faible témoignage de mon respect, de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON MAITRE,

M. LE PROFESSEUR JEAN NAGEOTTE,

Médecin de la Salpêtrière,

Professeur au Collège de France,

*qui a bien voulu m'accueillir dans son
laboratoire et m'aider de ses conseils.
Qu'il trouve ici l'expression de mon
admiration et de ma gratitude !*

A MES MAÎTRES :

M. LE DOCTEUR H. DARRÉ,
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. CHIRAY,
Médecin de l'hospice de Laroche-foucault.

M. LE DOCTEUR J. MILHIT,
Médecin de l'hôpital Tenon.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR,
Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

*En hommage de mon admiration et
de ma respectueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Stage :

- 1921. M. LE PROFESSEUR R. GRÉGOIRE.
- 1921. M. LE PROFESSEUR E. SERGENT.
- 1921. M. LE PROFESSEUR P. DELBET.
- 1922. M. LE DOCTEUR DE MASSARY.

Externat :

- 1923. M. LE DOCTEUR LECONTE (*in memoriam*).
- 1923. M. LE DOCTEUR DALCHÉ (*in memoriam*).
- 1924. M. LE PROFESSEUR GILBERT (*in memoriam*).
- 1924-1925. M. LE PROFESSEUR ROGER.

Internat :

- 1926. M. LE DOCTEUR RUDAUX.
- 1927. M. LE DOCTEUR H. DARRÉ.
- 1928. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. CHIRAY.
- 1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOËL FIESSINGER.
- 1930. M. LE DOCTEUR J. MILHIT.
- 1930. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR.

A MES AUTRES MAITRES :

MM. LES DOCTEURS WIART ET CAPETTE,
Chirurgiens des Hôpitaux.

M. LE DOCTEUR M. BRULÉ,
Professeur agrégé, Médecin des Hôpitaux.

M. LE DOCTEUR AMEUILLE,
Médecin des Hôpitaux.

M. LE DOCTEUR PARAF,
Médecin des Hôpitaux.

M. LE DOCTEUR LEMELAND,
Accoucheur des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ :

MM. LES PROF^{RS} AGRÉGÉS ROGER LEROUX ET CHARLES OBERLING,

dont les conseils m'ont été précieux.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RENÉ HUGUENIN,

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris,
Médecin assistant du Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne.

*L'amitié qui nous unit, nos heures
de travail en commun, sont parmi
les meilleurs souvenirs de mes années
d'internat. Comment le remercier de
son aide affectueuse qui décida de
l'orientation de mes efforts ?*

A MES MAITRES DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE :

M. LE PROFESSEUR PILOD,

Professeur à l'Ecole d'application du Val-de-Grâce.

M. LE DOCTEUR M. LIÉGEOIS,

Médecin des Hôpitaux militaires,
Ancien médecin chef du Centre de Triage de la Tuberculose
de l'Armée du Rhin.

A MADemoiselle GUYON,

Assistante du Laboratoire d'Histologie comparée du Collège de France.

A MES AMIS :

FRANÇOIS THIÉBAUT, PAUL FOULON ET JACQUES DELARUE,

Interne et anciens internes des Hôpitaux de Paris.

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

1. **Sédimentation globulaire et formule leucocytaire : leur rôle dans le pronostic de la tuberculose**, en collaboration avec M. LIÉGEAIS. — *Journal des Praticiens*, n° 12, mars 1926, pp. 179-184.
2. **Les complications pulmonaires de la grippe chez les femmes enceintes.** — *La Pratique médicale française*, n° 5, mai 1927 (A).
3. **Gangrène excavée à spirochètes au cours d'un cancer primitif du poulmon** (1 figure), en collaboration avec R. HUGUENIN. — *Société anatomique de Paris*, 7 mai 1928, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. V, n° 6, juin 1928.
4. **Une forme de syphilis du poulmon : sclérose syphilitique nodulaire avec panartérite pulmonaire** (12 figures), en collaboration avec H. DARRÉ. — *Ann. d'Anat. pathol.*, t. V, n° 8, novembre 1928.
5. **Chimiothérapie de la septicémie méningococcique subaiguë (forme pseudo-palustre) par les injections intraveineuses de trypaflavine**, en collaboration avec H. DARRÉ, BERDET et LAFAILLE. — *C. R. de la Société de Biologie*, Paris, séance du 15 décembre 1928.
6. **Contribution à l'étude histologique du rhumatisme cardiaque aigu ; lésions aiguës du péricarde, de l'endocarde et de leur tissu de soutien** (11 figures), en collaboration avec H. DARRÉ. — *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 5, mai 1929.
7. **L'exploration des fonctions biliaire et chromagogue du foie au cours de la grippe**, en collaboration avec F. BARRAUD. — *Revue médicale de la Suisse romande*, n° 7, 25 juin 1929.
8. **Contribution à l'étude histologique du rhumatisme cardiaque aigu : lésions aiguës du myocarde** (4 figures), en collaboration avec H. DARRÉ. — *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 7, juillet 1929.
9. **Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie** (22 figures), en collaboration avec NOËL FIESSINGER. — *Séance plénière de la Société anatomique* (2^e rapport), 8 octobre 1929, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 7 bis, octobre 1929.
10. **Tuberculose grave à localisations multiples : osseuses, articulaires, ganglionnaires, péritonéales, rénales ; guérison complète après dix ans**, en collaboration avec LÉON MICHAUX. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 8 novembre 1929.
11. **La vésicule biliaire, sa topographie radiologique et clinique, son exploration par le palper abdominal** (13 figures), en collaboration avec M. CHIRAY et A. LOMON. — *La Presse médicale*, n° 89, 8 novembre 1929, p. 1437.
12. **Syndrôme de Hanot et cirrhose biliaire**, en collaboration avec NOËL FIESSINGER et H.-R. OLIVIER. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 15 novembre 1929.
13. **Linite plastique avec acanthosis nigricans ; métastases lymphatiques et ganglionnaires rétro-pancréatiques ; pathogénie complexe d'une tumeur ovarienne de Krükenberg** (3 figures), en collaboration avec LÉON MICHAUX. — *Société anatomique*, 9 janvier 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 1, janvier 1930, p. 139.

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

11. **Difficultés du diagnostic des scléroses pulmonaires tuberculeuses et syphilitiques** (5 figures), en collaboration avec R. HUGUENIN et P. FOULON. — *Société anatomique*, 9 janvier 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 1, janvier 1930.
15. **L'atrophie subaiguë du foie**, en collaboration avec NOËL FIESSINGER. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 24 janvier 1930.
16. **Sclérose nodulaire du poumon**, en collaboration avec R. HUGUENIN. — *Société anatomique*, mars 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 3, mars 1930.
17. **Pneumopathie excavée, curable, avec spirochètes dans l'expectoration ; action de l'émétine**, en collaboration avec LÉON MICHAUX. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 11 avril 1930.
18. **L'insuffisance pancréatique chez les cirrhotiques envisagée à l'aide de l'épreuve de Hirschhorn**, en collaboration avec M. HERBAIN. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 2 mai 1930.
19. **La réaction giganto-cellulaire dans les endocardites malignes subaiguës** (1 figure), en collaboration avec R. HUGUENIN. — *Société anatomique*, 3 avril 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 4, avril 1930.
20. **Les inflammations nodulaires du tissu graisseux dans le rhumatisme et dans la tuberculose** (2 figures), en collaboration avec R. HUGUENIN. — *Société anatomique*, 3 avril 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 4, avril 1930.
21. **A propos des difficultés diagnostiques du cancer primitif du poumon** (1 figure), en collaboration avec J. MILHIT et R. HUGUENIN. — *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, avril 1930.
22. **Myocardite interstitielle nodulaire et myocardite parenchymateuse pseudo-gommulaire au cours d'un rhumatisme cardiaque prolongé** (2 figures), en collaboration avec R. HUGUENIN et P. FOULON. — *Société anatomique*, 8 mai 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 5, mai 1930.
23. **Aortite chronique et myocardite pseudo-gommulaire d'origine vraisemblablement rhumatismale** (5 figures), en collaboration avec CH. LAUBRY, R. HUGUENIN et R. CASTÉRAN. — *Société anatomique*, 8 mai 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 5, mai 1930.
24. **Tumeur angio-myomateuse de l'ovaire** (1 figure), en collaboration avec M^{lle} M.-T. CHOQUART. — *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 16 juin 1930.
25. **Ictère grave toxique par le tétrachloréthane chez une ouvrière pérlrière** (2 figures), en collaboration avec L. BODIN et L. ROUQUÈS. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 4 juillet 1930.
26. **Forme pulmonaire circonscrite de la lymphogranulomatose maligne ; étude de la perméabilité bronchique** (1 figure), en collaboration avec PHILIPPE DECOURT et A. SOULAS. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, n° 2, 26 janvier 1931, pp. 77-84.
27. **Etudes bactériologiques récentes relatives aux cholécystites chroniques**, en collaboration avec M. CHIRAY et M. LIÉGEOIS. — *Arch. Mal. App. digestif*, t. XXI, n° 1, janvier 1931, pp. 5-19.
28. **Les cirrhoses résiduelles à la suite des sténoses prolongées du cholédoque**, en collaboration avec NOËL FIESSINGER. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, n° 3, 2 février 1931, pp. 150-157.
29. **A propos de deux cas de thrombo-angéite oblitérante chez des sujets non israélites**, en collaboration avec R. HUGUENIN et S. MOLDOVAN. — *Société Anatomique*, 5 février 1931, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 2, février 1931.

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

30. **Les hépatites satellites des cholécystites chroniques** (7 figures), en collaboration avec J. CAROLI. — *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 3, mars 1931, pp. 223-246.
 31. **Des processus simultanés de tuberculose et de gangrène pulmonaire**, en collaboration avec E.-F. ADÈLE. — *Société anatomique*, 5 mars 1931, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 3, mars 1931.
 32. **Processus lésionnels et syndromes fonctionnels en pathologie hépatique** (3 figures). — *Nutrition*, mai 1931.
 33. **Tumeur du médiastin postérieur, fibrome extrapleurale ; étude diagnostique** (3 figures), en collaboration avec R. HUGUENIN. — *Bull. de l'Ass. franç. pour l'étude du cancer*, mai 1931.
 34. **Les hépatites diffuses expérimentales** (10 figures). — *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 5, mai 1931.
 35. **Au sujet du début des lésions d'hépatite et de cholécystite au cours d'une infection générale** (2 figures), en collaboration avec F. THIÉBAUT et M. DA COSTA. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpît. de Paris*, juin 1931.
-

HÉPATITES ET CIRRHOSSES

(Classification, pathogénèse et morphogénèse des hépatites
diffuses aiguës, subaiguës et chroniques, d'après les
notions récentes sur la physio-pathologie hépato-biliaire)

INTRODUCTION

L'étude de la pathogénèse des cirrhoses pose un double problème de pathologie générale. Elle nous entraîne à envisager à la fois l'évolution, les caractères de l'inflammation parenchymateuse et la pathogénie de la sclérose hépatique. Aussi n'avons-nous pas voulu séparer l'étude des hépatites diffuses aiguës et celle des hépatites diffuses chroniques et des cirrhoses.

Cette étude n'est pas moins importante au point de vue pratique. Jusqu'ici, de l'aveu de la majorité des auteurs, nous ne possédons encore aucune classification parfaitement satisfaisante des hépatites chroniques, aucune base de groupement accessible à la fois au clinicien et à l'anatomopathologiste.

Notre principal but a été de rechercher les rapports qui peuvent exister entre les processus anatomiques et les lésions d'une part, les formes cliniques et les symptômes d'autre part. Le sujet que nous avons abordé est si vaste que nous avons dû renoncer à donner à la clinique une place importante ; on peut dire, cependant, qu'elle a toujours été présente à notre esprit ; bien des distinctions, bien des affirmations reposent sur des arguments autant cliniques qu'anatomiques.

Tout au long des recherches que nous avons entreprises, nous nous

sommes laissé guider par l'œuvre et les enseignements d'un maître à qui va toute notre affectueuse reconnaissance : le professeur agrégé Noël Fiesinger. Nous devons également beaucoup aux conseils de nos maîtres, MM. les professeurs G. Roussy et J. Nageotte : qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

GÉNÉRALITÉS

Lorsqu'on entreprend l'étude des inflammations diffuses du foie, on s'aperçoit vite que les diverses conceptions ne diffèrent pas uniquement par des détails : il s'agit d'une méésentente beaucoup plus grave. Bien souvent, les différents auteurs donnent aux faits observés et même aux termes qu'ils emploient une signification différente. Ce fait, seul, suffirait à expliquer l'obscurité qui règne sur la question. Avant d'entreprendre une étude anatomo-clinique sur les hépatites, il importe, avant toute chose, de donner aux mots et aux idées une signification nette et précise.

**

Les conceptions diverses des processus d'hépatite diffuse découlent immédiatement des théories opposées sur l'inflammation. Bien souvent, au cours de ce travail, nous devrons nous y reporter; aussi voudrions-nous définir comment nous envisageons l'inflammation au niveau du foie.

Actuellement, « on ne peut définir l'inflammation ni par son étiologie, ni par l'une de ses nombreuses manifestations histo ou physiopathologique, puisqu'elle nous apparaît en toute circonstance comme un ensemble de phénomènes dont aucun, pris isolément, ne suffit à la définir ». On ne saurait non plus considérer l'inflammation « comme un phénomène salulaire; aussi bien, souvent, n'est-ce pas l'agent pathogène, mais la réaction inflammatoire, dite de défense, qui tue » (Roussy, Leroux et Oberling). Aucun état pathologique ne saurait illustrer cette opinion mieux que la cirrhose du foie. Là s'arrête cependant l'accord unanime. Le groupement des phénomènes inflammatoires est différemment interprété. A ce point de vue, deux grandes théories s'affrontent : la théorie mésenchymateuse et la théorie omnitissulaire. Chacune a trouvé des défenseurs en ce qui concerne la pathologie hépatique :

A) *Théorie mésenchymateuse*. — Pour le professeur Rössle, le terme d'inflammation ne peut s'appliquer qu'à des phénomènes siégeant dans le tissu conjonctif. Il oppose, au niveau du foie, deux processus : l'*hépatose*, processus dégénératif épithélial, et l'*hépatite*, processus inflammatoire

mésenchymateux; ces deux processus forment le pendant avec la néphrose et la néphrite. La cirrhose apparaît à cet auteur siéger dans le cadre des hépatites, l'atrophie jaune aiguë dans celui des hépatoses qui ne donneraient jamais de sclérose. Dans la cirrhose on peut trouver, diversement associées, hépatose et hépatite : mais ce qui est indispensable, c'est l'hépatite; c'est-à-dire la réaction du mésenchyme, la lésion des parois capillaires, qui seule, pour Rössle, est inflammatoire. Dans certains cas, on pourrait observer de l'hépatite et de la cirrhose sans aucune hépatose, c'est-à-dire sans la moindre lésion dégénérative épithéliale. Ainsi conçue, la cirrhose apparaît comme une maladie du mésenchyme hépatique : « Mais, dit l'auteur allemand, elle n'est souvent pas localisée au foie; bien au contraire, elle est une *maladie générale du mésenchyme de tout l'organisme*. »

Cette conception a pour conséquence d'établir dans la pathologie hépatique deux cadres distincts : celui des hépatoses et celui des hépatites. En outre, d'après Rössle, la théorie soutenue par Noël Fiessinger, par Noël, par J.-F. Martin, sur le rôle des altérations épithéliales dans la genèse de la sclérose, serait entièrement fausse.

B) *Théorie omnitissulaire*. — Tout autre est la conception de l'inflammation telle que l'ont exprimée récemment encore MM. Roussy, Leroux et Oberling. Le processus inflammatoire comprend trois ordres de phénomènes diversement associés : phénomènes généraux, biologiques, phénomènes vasculaires et phénomènes cellulaires. En ce qui concerne la réaction inflammatoire des tissus, les divisions embryologiques (épithélial, conjonctif) sont sans utilité et sans justesse. Le comportement des cellules est beaucoup plus soumis à leur fonction qu'à leur origine et, même, il n'existe aucune différence fondamentale entre la réaction des cellules épithéliales, conjonctives ou névrogliques : toutes présentent successivement des phénomènes d'hyperactivité, de mobilité, de métamorphose, de multiplication et enfin de désintégration : seule varie l'intensité de chacun de ces états successifs.

Il est bien rare, sinon impossible, d'observer à l'état isolé des processus purement parenchymateux ou purement mésenchymateux : « hépatoses » et « hépatites », avoue Rössle lui-même, sont le plus souvent intriquées; nous irons plus loin en disant que nous n'avons jamais observé d'inflammations purement cellulaires ou purement interstitielles. Il est donc plus logique, croyons-nous, d'envisager l'inflammation comme l'ensemble des modifications pathologiques d'un tissu. La prédominance de la souffrance épithéliale ou conjonctive y varie suivant le mode et suivant l'intensité de l'agression.



Il importe également de définir la place nosographique de chaque variété d'inflammation hépatique.

Le terme d'hépatite doit être réservé aux inflammations diffuses du foie. Ce cadre des inflammations diffuses, des hépatites s'oppose ainsi à celui des inflammations circonscrites (abcès, syphilis gommeuse, tuberculose à lésions spécifiques).

Dans le cadre des hépatites prennent place des formes aiguës, des formes subaiguës, des formes chroniques. De toutes ces formes, la cirrhose est peut-être celle dont la définition est la moins nette. Tout est imprécis dans les facteurs qui contribuent au développement des cirrhoses et la confusion règne encore en ce qui concerne leurs limites, leur place nosographique, la classification anatomo-clinique de leurs variétés essentielles. Nous pensons qu'il ne faut pas homologuer sclérose du foie et cirrhose. La cirrhose est, parmi les hépatites chroniques, une entité anatomo-clinique spéciale à laquelle nous voudrions garder la signification précise que lui ont donné Laënnec, Hanot, Gilbert.

Cliniquement, la cirrhose est une hépatite chronique à évolution lente, prolongée. Elle entraîne ou tend à entraîner dans une évolution prochaine de la dureté du foie avec ou sans splénomégalie, des troubles d'insuffisance hépatique, des troubles d'hypertension portale.

Anatomiquement, *la cirrhose est une hépatite chronique avec remaniement structural du parenchyme hépatique :*

1° L'inflammation chronique est l'élément histologique fondamental des cirrhoses. Cette hépatite chronique, diffuse et généralisée à tous les éléments du lobule hépatique, engendre des dégénérescences cellulaires, de la prolifération conjonctive et une hyperplasie cellulaire paraportale.

2° Lésions cellulaires dégénératives et sclérose ont, dans les cirrhoses, des rapports importants. On y note, simultanément, deux processus distincts.

Tout d'abord, il existe une prolifération de la substance interstitielle, initialement subordonnée à l'état des cellules nobles du tissu; c'est un processus qui résulte des perturbations apportées à la composition du milieu par la destruction ou la souffrance cellulaire. Il consiste dans l'hyperplasie des fibres collagènes ou réticulées préexistantes, parfois dans leur multiplication; dans ces cas, le tissu conjonctif s'établit sans avoir été précédé d'une prolifération de fibroblastes ou de cellules mésenchymateuses. Ce processus, que nous avons appelé « réticulose » avec notre maître Noël Fiessinger, s'apparente à certains faits expérimentaux signalés par le professeur Nageotte.

Dans la cirrhose, il y a aussi cicatrice; la perte de parenchyme et la sclérose s'allient, alors, pour donner un des caractères majeurs de l'affection.

3° Enfin l'hyperplasie nodulaire est un mode de réaction épithéliale à l'inflammation chronique. Cette réaction hyperplasique cellulaire prend ici un aspect nodulaire et tend à annuler les tissus de cicatrice en les refoulant. Cet aspect nodulaire semble en rapport avec la structure réticulée de la trame conjonctive; il ne s'observe qu'au niveau du foie et des surrénales dont les trames ont une structure assez voisine. Cette hyperplasie nodulaire, le plus souvent paraportale, est le facteur principal du remaniement structural du foie cirrhotique, sur l'importance duquel, Kretz a, le premier, insisté.

*
**

Seule une inflammation diffuse du foie peut engendrer une cirrhose. Parmi ces hépatites diffuses, on peut distinguer trois classes, essentiellement différentes à tous points de vue :

1° Les hépatites toxi-infectieuses sont des maladies autonomes du foie, dues à la localisation et à l'évolution dans le parenchyme hépatique d'un processus inflammatoire d'origine locale ou générale.

2° Les hépatites de la stase biliaire sont des processus moins schématiques. La stase biliaire, pure ou associée à une infection surajoutée, entraîne secondairement une hépatite diffuse; mais, ici, l'inflammation est un phénomène secondaire et la véritable cause pathogène est mécanique et siège hors du foie; la stase biliaire domine l'évolution de tous les autres troubles : qu'elle disparaisse et ils disparaîtront avec elle.

3° Les hépatites de la stase sanguine sont dues à des inflammations hépatiques diffuses localisées sur le parenchyme à la faveur de la stase sanguine : ici encore, nous retrouvons un facteur mécanique primitif.

Nous n'envisagerons pas l'étude des hépatites du foie cardiaque sur lequel nous ne possédons que des documents insuffisants. Nous nous occuperons particulièrement des hépatites toxi-infectieuses et des hépatites cholostatiques.

LES HÉPATITES TOXI-INFECTIEUSES

Les hépatites toxi-infectieuses peuvent se révéler sous plusieurs aspects anatomo-cliniques. On peut en distinguer trois grands groupes.

Les hépatites graisseuses sont caractérisées par la prédominance de dégénérescence ou de surcharge graisseuses des cellules hépatiques.

Les hépatites pigmentaires associent aux lésions d'hépatite diffuse des troubles du métabolisme de divers pigments et des infiltrations pigmentaires hépatiques.

Les hépatites cytolytiques ont pour lésion fondamentale la dégénérescence atrophique simple des cellules hépatiques. Cette destruction cellulaire est, de beaucoup, le processus qui suscite le plus la genèse du tissu scléreux cicatriciel, ainsi que l'a montré Noël Fiessinger. C'est seulement cette variété d'hépatites diffuses que nous étudierons ici. Nous le ferons à l'aide de l'expérimentation et de la pathologie.

Nous nous sommes efforcé de multiplier les expériences et surtout de les prolonger; cependant, la reproduction expérimentale des hépatites aiguës et des cirrhoses est difficile : les aspects obtenus concernent des lésions tout initiales.

A l'inverse, les documents histologiques fournis par l'autopsie dans les hépatites humaines montrent des aspects lésionnels terminaux, sans grand enseignement sur le mode évolutif de l'affection. C'est pourquoi nous nous sommes efforcé de recueillir des biopsies au cours des hépatites de l'homme, afin de rapprocher, autant que possible, les documents expérimentaux et pathologiques.

LES HÉPATITES TOXIQUES

EXPÉRIMENTALES

(Atrophie aiguë et Cirrhose expérimentales)

Les travaux consacrés à la reproduction expérimentale des cirrhoses sont en nombre considérable. Le fait même que chaque auteur ait cru nécessaire d'entreprendre de nouvelles recherches montre bien que les résultats ont été rarement aussi probants qu'on l'aurait bien voulu. On ne saurait, en effet, trop insister sur la fragilité de l'édifice expérimental des cirrhoses ; bien souvent, au cours des expériences, on obtient toute une gamme de lésions qui vont insensiblement *de l'hépatite aiguë atrophique à la cirrhose*. Cependant, il n'est pas dépourvu d'intérêt d'étudier ces lésions et de suivre, quand ils existent, les débuts de leur évolution cirrhotique.

Les moyens les plus variés ont été utilisés pour altérer le foie : absorption par voie digestive d'alcool amylique ou éthylique, de phosphore, d'arsenic, d'hydrocarbonate de plomb (Noël et Rosier), d'acétate de cuivre (Mallory, Parker et Nye, Hall et Butt) ; injections sous-cutanées de chloroforme (Mertens), d'huile chloroformée (Noël Fiessinger), de chlorure de manganèse (Findlay, J.-F. Martin) ; injections intraveineuses de silice colloïdale (Gye et Purdy) ; inhalations d'alcool, de chloroforme, de tétrachloréthane (Noël Fiessinger et M. Wolff).

Certains expérimentateurs, d'après les résultats obtenus avec des toxiques, crurent prouver que ces substances ont un rôle dans la détermination des cirrhoses humaines. C'est ainsi que les toutes premières recherches furent pratiquées au moyen d'ingestions d'alcool, dont le rôle étiologique domine toute la pathologie hépatique chez l'homme. De même, Mallory, Parker et Nye, puis Hall et Butt auraient reproduit des

cirrhoses pigmentaires, par l'intoxication cuivrique, et, pour eux, le cuivrage des vins serait, peut-être, un facteur important dans l'étiologie alcoolique des cirrhoses. D'autres auteurs, en reproduisant des lésions cirrhotiques tuberculeuses (Stork, Rössle et Kahle), pensent prouver ainsi la nature tuberculeuse de certaines cirrhoses humaines. On ne saurait, croyons-nous, être trop prudent dans les conclusions étiologiques tirées de ces expériences. La réaction des animaux et celle de l'homme, comparables, sont cependant souvent si différentes qu'un échec ou un succès expérimental n'apporte aucun argument certain en pathologie humaine.

Les résultats relatifs à la pathogénèse des cirrhoses sont plus importants.

Théorie mésenchymateuse, théorie parenchymateuse ont puisé des arguments dans l'expérimentation. C'est ainsi que Gye et Purdy disent avoir obtenu, avec la silice colloïdale, des altérations purement mésenchymateuses. A l'opposé, au cours d'intoxications variées et grâce aux techniques mitochondriales, Noël Fiessinger, Noël et Rosier, J.-F. Martin ont accumulé des arguments sérieux en faveur de la précession de l'altération parenchymateuse dans les cirrhoses.

Dans un même ordre d'idées, Findlay pense avoir déterminé, avec le chlorure de manganèse, des cirrhoses biliaires par inflammation des voies biliaires intrahépatiques ; cependant, J.-F. Martin, reprenant les mêmes expériences, a démontré que les altérations initiales siègent au niveau des cellules périportales.

Dans ces discussions encore pendantes, les techniques mitochondriales sont venues apporter des facilités d'étude nouvelles. Nous nous sommes personnellement efforcé de poursuivre les recherches déjà entreprises sur ce sujet.

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans toutes nos expériences, pour lesquelles nous avons employé des rats, des cobayes, des lapins, nous avons soigneusement éliminé toute cause d'erreur due, soit à la coccidiose du lapin, soit à la tuberculose du cobaye. Chaque fois, l'animal a été sacrifié en dehors d'une période digestive et les fragments hépatiques étudiés de la façon suivante :

1° Fixation dans le formol salé, neutre, à 10 % ; coupes à congélation ; coloration des graisses et imprégnation de la réticuline (Bielschowsky : imprégnation au nitrate d'argent, virage au chlorure d'or) ;

2° Fixation dans le Zenker acétique, coloration trichromique ;

3° Fixation dans le liquide de Tupa (bichromate de potasse, formol, nitrate d'urane), coloration des mitochondries par la méthode de Regaud.

Nous avons moins cherché à trouver une technique nouvelle qu'à étudier et à comparer les différentes méthodes employées par nos prédécesseurs. Comme nous l'avons dit, nous ne pensons pas que l'on puisse tirer avec raison de ces résultats expérimentaux des arguments en faveur de l'étiologie de certaines cirrhoses ; aussi ne faut-il voir, dans la diversité des agents nocifs employés, que *la recherche de cette diversité même*, dans le seul but d'acquérir une idée du fonctionnement général du parenchyme hépatique, de ses réactions pathologiques fondamentales :

1° De récentes études expérimentales ont montré qu'au cours de l'intoxication par la céruse, par l'acétate de cuivre, par le chlorure de manganèse, par le tétrachloréthane, les altérations initiales portent sur le chondriome des cellules périportales. Nous avons reproduit ces expériences et, surtout, nous avons tenté de les prolonger le plus longtemps possible.

Ingestions d'hydrocarbonate de plomb (céruse). — 12 rats ont reçu quotidiennement, avec leur nourriture, une dose de céruse variant entre 5 et 9 centigrammes par rat. Ils ont été sacrifiés après 21, 31, 35, 44, 55, 65, 75, 95, 175, 246 jours d'intoxication.

Ingestions d'acétate de cuivre. — 7 rats ont reçu quotidiennement des doses approximatives de 3 centigrammes d'acétate de cuivre pulvérisé par rat. Ils ont été sacrifiés après 15, 36, 55, 102, 375, 391, 600 jours d'intoxication.

Injections sous-cutanées d'acétate de cuivre en solution aqueuse à 1 %. — 13 cobayes ont reçu quotidiennement des doses variables de cette solution. Avec des doses de 1 centigramme, l'intoxication est suraiguë et la survie ne dépasse pas 3 jours. Des doses de 1/2 centigramme par jour entraînent la mort en 8 jours environ, avec diarrhée et amaigrissement considérable. Les intoxications lentes et prolongées n'ont pu être poursuivies, la mort survenant à la suite d'escarres au point d'injection, ou de tuberculose surajoutée.

Injections sous-cutanées de chlorure de manganèse. — 13 cobayes reçurent 2 milligrammes 5 de chlorure de manganèse (en solution à 5 milligrammes par centicube) par jour. Nous ne retiendrons pas les cas où l'animal est mort soit de dégénérescence hépatique massive, soit de tuberculose. 5 cobayes ont été sacrifiés après 22, 27, 35, 62, 200 jours d'intoxication.

Inhalations de tétrachloréthane. — Nous avons intoxiqué des rats et des

lapins. 9 rats ont été mis quotidiennement 1/4 d'heure sous une cloche de 9 litres dans laquelle 40 centicubes de tétrachloréthane, versés dans une boîte de Pétri, dégageaient des vapeurs. Les rats sont somnolents. L'anesthésie se dissipe en 10 minutes environ après la fin de la séance d'inhalation. Ils sont sacrifiés après 63, 74, 111, 133 jours d'intoxication.

6 lapins ont été mis quotidiennement, durant 3 heures, dans un placard hermétiquement fermé, du volume de 50 litres environ et dans lequel s'évaporaient, à la température du laboratoire, 80 centicubes de tétrachloréthane répartis dans 2 boîtes de Pétri. La somnolence est plus tardive qu'avec les rats. Les lapins restent environ 10 minutes à 1/2 heure dans le coma après la fin de chaque séance. Ils ont été biopsiés ou sacrifiés après 20, 32, 33, 36, 60, 101, 120, 122, 150, 230 jours d'intoxication. Nous avons pu, chez quelques-uns de ces animaux, pratiquer un indice biliaire plasmatique et une réaction d'Hijmans Van den Bergh après 32, 120, 150 jours d'intoxication.

Les résultats que nous avons obtenus ainsi ont confirmé les descriptions précédentes quant aux stades cytologiques initiaux des hépatites toxiques; les intoxications prolongées nous ont montré des aspects curieux, bien différents des aspects initiaux, qui illustrent les réactions physio-pathologiques du lobule et se rapprochent de ce que l'on observe en pathologie humaine.

2° A côté des substances précédentes, éminemment toxiques pour la cellule hépatique, certaines *substances colloïdales* ont la propriété de se fixer électivement au niveau des éléments du *tissu réticulo-endothélial* et, en ce qui concerne le tissu hépatique, passent pour limiter leur action aux éléments mésenchymateux. Nous avons employé l'encre de Chine et la silice colloïdale pour étudier les rapports lésionnels entre cellule hépatique et cellule de Kupffer.

Blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de Chine en injections intraveineuses. — 5 lapins ont reçu des doses d'encre de Chine variables. Un animal reçoit une seule injection de 3 centicubes d'encre de Chine pure; il est sacrifié 24 heures après. Un autre lapin reçoit 2 injections de 5 centicubes d'une solution au 1/5 d'encre de Chine, exactement selon la technique du blocage du système R. E.; il est sacrifié 2 jours après la dernière injection, date qui coïncide, d'après Noël Fiesinger, H.-R. Olivier et Casteran, avec la rétention maxima de rose bengale. Trois autres lapins reçoivent, tous les 4 jours, 1/2 centicube d'encre de Chine pure; ils sont sacrifiés après 23 et 43 jours.

Injections intraveineuses de silice colloïdale. — Trois lapins ont reçu quotidiennement 5 milligrammes de silice colloïdale en suspension à

10 milligrammes par centicube. Ils sont sacrifiés après 12, 26 injections de silice.

L'intérêt de cette seconde série d'expériences fut de nous montrer que, toujours et très précocement, les cellules hépatiques réagissent, s'hyperplasient ou dégénèrent. La symbiose épithélio-conjonctive est si étroite au niveau du foie que, même avec une cause simplement mécanique comme le blocage à l'encre de Chine, on ne peut la dissocier (fig. 1, 2 et 6).



FIG. 1. — *Expérience 1. — Lapin. — 3 centicubes d'encre de Chine intraveineuse. Sacrifié 1 jour après. Gr. 72/1 (fuchsine acide).*

Localisation exclusivement périportale de l'encre de Chine dans les cellules de Kupffer. Hypertrophie et « clarification » des cellules centro-lobulaires.

En ce qui concerne la modalité des lésions provoquées, nous ne voyons donc aucune différence entre les actions des divers toxiques.

J.-F. Martin, le premier, a réfuté la théorie de Findlay qui considérait les cirrhoses au manganèse comme des cirrhoses à point de départ biliaire ; il a montré que les lésions cellulaires périportales y sont identiques à celles déterminées par la céruse ou tout autre agent toxique. Avec l'acétate de cuivre, nous avons observé, il est vrai, des dépôts assez considérables de pigment hématique et cuivrique au niveau du foie, comme

Mallory, Parker et Nye, puis Hall et Butt l'ont montré. Mais, par ailleurs, les images histologiques obtenues avec le cuivre sont entièrement semblables à celles que donnent les autres toxiques. On sait du reste que, d'après Askanazy, le taux de cuivre retrouvé par analyse chimique dans ces cas n'a rien de caractéristique de la cirrhose pigmentaire.

La silice colloïdale est considérée par Gye et Purdy, par Rössle,

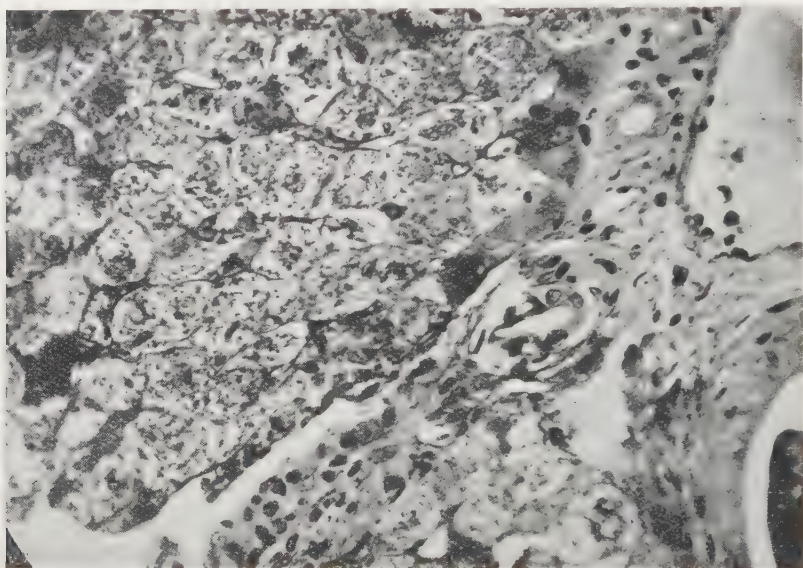


FIG. 2. — *Expérience 1. — Lapin. — 3 centicubes d'encre de Chine intraveineuse. Sacrifié 1 jour après. Gr. 400/1 (mitochondries : Regaud).*

Détail des altérations cellulaires. Clarification et margination mitochondriale des cellules hépatiques. En bordure d'un espace porte dont on distingue la veine porte et le canal biliaire, on voit un rang de cellules en mitochondriolyse ou en dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau.

comme un poison très particulier, mésenchymateux. Dans les expériences que nous avons entreprises avec ce corps, les intoxications chroniques, de même que les intoxications aiguës, montrent à la fois des altérations mésenchymateuses et parenchymateuses précoces. Il semble donc difficile de concevoir une inflammation hépatique purement mésenchymateuse ou purement épithéliale. Quel que soit le lieu initial de l'agression pathogène, très rapidement tous les éléments tissulaires réagissent à des degrés divers. C'est pourquoi nous ne croyons pas utilisable en pratique

la distinction schématique entre hépatose et hépatite proposée par le professeur Rössle.

L'interprétation et la classification des résultats expérimentaux n'est pas toujours chose facile. Au cours de nos expériences, nous nous sommes mis soigneusement à l'abri des multiples écueils techniques. Néanmoins, nous avons pu nous convaincre des défauts de l'expérimentation. Il semblerait qu'il est facile de soumettre les animaux à un régime toxique commun et de les sacrifier à intervalles variables, afin d'avoir des lésions progressivement proportionnelles aux temps d'intoxication. Il n'en est malheureusement rien. Le facteur « temps », que nous dirigeons à notre gré, n'est pas seul en cause. Il y a aussi le facteur « intensité toxique par rapport à la résistance de l'animal » qui est sans contrôle possible. C'est pourquoi, lorsqu'on observe les résultats, on ne se trouve pas uniquement en face de lésions semblables et plus ou moins évoluées, mais plus souvent en présence de lésions de brutalité différente.

En conséquence, de l'ensemble de nos résultats expérimentaux, on peut dégager l'allure générale de l'inflammation diffuse du foie; parmi les résultats obtenus, on peut distinguer de nombreux types lésionnels qui vont de l'hépatite aiguë à la cirrhose. Nous envisagerons successivement ces deux aspects du problème des hépatites diffuses expérimentales.

I

CARACTÈRES ET ÉVOLUTION GÉNÉRALE DES HÉPATITES TOXIQUES EXPÉRIMENTALES

Le caractère fondamental des stades initiaux de l'inflammation diffuse du foie est l'absence de limitation nette entre les aspects du parenchyme hépatique au cours de son fonctionnement physiologique ou de ses états pathologiques. Cette notion s'applique aussi bien à l'étude des réactions élémentaires de la cellule hépatique qu'à celle de l'évolution morphologique de l'inflammation dans le lobule hépatique.

Aspects réactionnels des éléments du tissu hépatique (cellule de Kuppfer, cellule hépatique, réticuline).

L'unité anatomique élémentaire de parenchyme hépatique comprend la travée épithéliale, le capillaire ou sinusoïde, la cellule de Kuppfer et la réticuline de charpente; elle a reçu de certains auteurs le nom d'« hépaton ». Au cours de l'inflammation, chaque élément de l'hépaton réagit à sa manière et présente des aspects inflammatoires soit dégénératifs, soit prolifératifs. Nous les décrirons successivement :

1° LES MODIFICATIONS DES CELLULES DE KUPFFER

La réaction kuppfférienne est souvent précoce; elle est et reste pauvre dans ses modalités : s'agit-il d'un phénomène physiologique ou pathologique ? Il est souvent difficile de le dire, l'altération pathologique n'étant que l'exagération de la fonction normale de phagocytose de ces cellules. La cellule de Kupffer devient tout d'abord volumineuse ; son noyau est parfois énorme et irrégulier ; son protoplasma est chargé de pigments ou de corps étrangers. La mobilisation cellulaire peut s'observer surtout dans les réactions intenses. La multiplication est rare dans les stades initiaux; elle ne survient le plus souvent que secondairement aux altérations des cellules nobles ou de la trame, c'est-à-dire tard au cours de l'évolution inflammatoire : c'est, à son degré maximum, l'ilôt lympho-conjonctif.

2° LES ALTÉRATIONS DE LA RÉTICULINE

Elles sont plus tardives que les autres. Cela tient certainement à ce que nos méthodes d'imprégnation argentique sont moins sensibles que les techniques mitochondriales. Ces altérations consistent soit en épaissement, soit en gonflement et dissociation des fibres. L'augmentation de volume des fibres les rend visibles aux colorations trichromiques; elles prennent alors les colorants du collagène.

3° LES ALTÉRATIONS DES CELLULES HÉPATIQUES

La sensibilité extrême de la cellule hépatique explique que sa participation survienne avec une précocité remarquable dans les réactions inflammatoires même les plus bénignes et que ses modifications structurales dominent de loin celle des autres constituants de la travée hépatique. Une intoxication ou une infection légère déclenche rapidement une altération cellulaire, avec ou même sans l'intermédiaire des cellules de Kupffer. Bien mieux : nous avons vu qu'une sollicitation simplement mécanique (blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de Chine) détermine des altérations épithéliales importantes.

L'aspect des cellules hépatiques reflète assez fidèlement leurs états physiologiques ou pathologiques entre lesquels, d'ailleurs, il n'existe que des limites imprécises. Les techniques mitochondriales, de plus en plus courantes, ont apporté un appoint considérable à la connaissance de ces aspects physio-pathologiques de la cellule hépatique.

Nous n'insisterons pas sur les divers aspects cellulaires hépatiques au cours de la digestion. Affanasiew, puis Gilbert et Jomier avaient abordé leur étude avec les techniques cytologiques courantes. Plus tard, plusieurs travaux français ont été consacrés aux aspects digestifs du chondriome. Dans l'ensemble, le noyau ne semble pas participer, mor-

phologiquement, à ces modifications digestives. Le volume et la forme du corps protoplasmique de la cellule hépatique sont influencés dans une large mesure, par l'alimentation; ces modifications reconnaissent des causes complexes et ne sont qu'en partie seulement la conséquence de variations des enclaves cellulaires. Le genre d'alimentation a une influence sur l'aspect et la taille des cellules : ce fait, observé chez la grenouille par Moszeik (1888), a été pleinement confirmé par les recherches relatives aux mammifères d'Affanasiew, de Baum et les travaux récents de Policard, de Noël Fiessinger et Lyon-Caen, de Noël (1922). Cet auteur, expérimentant sur la souris blanche, insiste sur l'influence différente des graisses, des sucres, des albuminoïdes sur la morphologie des cellules hépatiques :

Un régime constitué de lard gras fait apparaître dans le protoplasma des vacuoles de graisse osmio-réductrice. Entre ces vacuoles, on distingue les grains chondriosomiques. Le chondriome prend part à l'élaboration de la graisse : celle-ci se fait à la surface de ses éléments, mitochondries ou chondriocontes; elle débute par l'apparition de petits grains osmio-réducteurs qui confluent pour former une coque graisseuse entourant complètement l'élément.

Un régime hydro-carboné fait apparaître aux colorations cytologiques ou mitochondriales de vastes plages blanches. Les cellules sont volumineuses; le chondriome, abondant, est localisé autour du noyau et à la périphérie de la cellule sous forme de longs chondriocontes; il est marginé. Noël pense que les plages claires contiennent du glycogène. En tout cas, on n'y trouve que peu de graisse.

Un régime albuminoïde (blanc d'œuf) ne détermine l'apparition ni de graisse, ni de glycogène; il se caractérise par des granulations sidérophiles qui dérivent directement des chondriocontes. Alors que la cellule au repos a un chondriome également réparti et constitué de chondriocontes fins, en bâtonnets, la digestion d'albuminoïdes y fait apparaître des mitochondries en forme de massue, d'haltères, puis des plastes arrondis et volumineux de plus en plus abondants. La cellule épuisée ne montre plus que quelques mitochondries clairsemées au sein d'un protoplasma homogène.

Cependant, la fonction de la cellule hépatique ne se limite pas à ce rôle de digestion. Les *fonctions antitoxique et antimicrobienne* sont facilement explorables en physiologie et en pathologie. Au cours de leur fonctionnement, on peut décrire toute une série d'aspects cellulaires qui diffèrent par certains points des aspects digestifs précédents. C'est ce que, depuis longtemps, les histologistes ont appelé : *les cellules claires et les cellules sombres*. Adler avait décrit des cellules claires de forme arrondie et peu chargées en graisses et en pigments dans les foies d'enfants et dans les

foyers de régénération. Gilbert et Jomier en avaient repris l'étude et concluait que « la cellule claire est la cellule hépatique normale ». Noël Fiessinger, dans une étude d'ensemble sur « la cellule hépatique », concluait que cellule claire et cellule sombre ne résultent pas d'un artifice de préparation, qu'elles représentent le plus ordinairement un stade de fonctionnement (cellules claires, actives; cellules sombres, épuisées) et qu'elles peuvent représenter des altérations pathologiques, dans les cirrhoses par exemple. Cette affirmation, déjà ancienne, montre combien la limite entre aspect fonctionnel et aspect pathologique est difficile à préciser. Nous verrons que les techniques mitochondriales ont permis de confirmer pleinement cette opinion.

Au cours du *fonctionnement physiologique du foie*, on observe des cellules claires et des cellules sombres.

Les cellules claires, cellules normales pour Gilbert et Jomier, ou mieux, dirions-nous, *cellules actives*, sont relativement abondantes dans le foie normal. Leur nombre augmente, les caractères qui leur sont propres s'exagèrent au cours de certaines intoxications légères et prolongées, sans que cependant la vitalité des cellules soit gravement compromise. Policard (1912) y a montré l'existence de circulation des mitochondries qui est, sans doute, modifiée par la défense au cours des intoxications. E. Grynfeldt et R. Lafont (1921), intoxiquant des lapins d'une façon légère et longtemps prolongée, décrivent des modifications semblables, sous le nom de *margination des chondriosomes*. Les chondriocontes sont transformés en mitochondries; celles-ci subissent une margination périphérique débutant par leur affluence le long des travées intervacuolaires du protoplasma; entre les amas marginaux et le noyau, le protoplasma est creusé de lacunes. Il s'agit là, pour ces auteurs, non d'une altération, mais d'une réaction de défense vis-à-vis des toxiques. De semblables aspects cellulaires se retrouvent fréquemment dans les foies humains, et l'on pourrait en rapprocher l'aspect décrit par Hiyeda sous le nom de « clarification ».

Les cellules foncées s'observent, normalement, en nombre moins important. Ce sont des cellules épuisées, des cellules sénescents, ainsi que les appelle J.-F. Martin. Ce sont de semblables aspects que Dragoin et Fauré-Fremiet obtiennent par hyperfonctionnement, par augmentation des échanges, en nourrissant des batraciens avec de la thyroïde.

Les altérations pathologiques du foie observées soit au cours des intoxications expérimentales, soit en pathologie humaine, offrent certes une complexité d'aspects beaucoup plus grande. Cependant, tout d'abord, on peut y retrouver les différentes images décrites précédemment; on peut en outre, bien souvent, saisir une transition entre celles-ci et les multiples aspects dégénératifs hépatiques.

Les cellules claires, avec margination des chondriosomes, sont très

nombreuses au cours des intoxications légères; parfois, l'augmentation de la cellule est telle que les sinusoides correspondants en sont écrasés. Il est difficile d'affirmer qu'il s'agisse là d'aspects purement physiologiques; en tout cas, ce sont des aspects irritatifs précoces, initiaux, peut-être réversibles. Parfois, à l'inverse des aspects physiologiques, le noyau est pycnotique.

Les cellules foncées réalisent la dégénérescence homogène atrophique. Dans quelques cas, nous avons pu saisir l'évolution de certaines cellules claires vers l'homogénéisation atrophique avec pycnose du noyau. En un point de la cellule, on voit alors apparaître une zone de protoplasma homogène aux colorations trichromiques. La condensation granuleuse, d'abord parcellaire, devient générale; les mitochondries disparaissent; cette mitochondriolyse est le premier stade de la dégénérescence cellulaire et il ne persiste plus que quelques plastes volumineux; parfois tout le protoplasma est intensément sidérophile; le noyau est pycnotique, c'est la dégénérescence amorphe que Noël Fiessinger a signalé; c'est l'homogénéisation de Mayer, Rathery, Schœffer qui n'est peut-être due qu'à la diffusion des lipoides dans le protoplasma (Robert-Chaves), et dont l'aspect est si proche de celui de la cellule sénescence.

Les aspects de dégénérescence grasseuse même sont bien proches de ceux de la surcharge grasseuse; la distinction est souvent difficile sinon impossible à faire aux stades initiaux avant l'apparition de la pycnose du noyau. Dans les deux cas, l'infiltration grasseuse résulte du même mécanisme cellulaire.

Il n'est pas de plus belle démonstration de ces transitions physio-pathologiques que celle apportée par Noël Fiessinger dans ses études sur le foie des batraciens. Chez ces animaux (Axolotl, Salamandres terrestres, Tritons et Grenouilles), l'intoxication par l'arsenic, le chloroforme ou l'huile phosphorée provoque des altérations qui, sur la cellule de printemps, se traduisent d'abord par toute une série de phénomènes qui sont purement fonctionnels. On peut les situer de la façon suivante: 1° épuisement des réserves glycogénées; 2° transformation granuleuse du chondriome; 3° surcharge grasseuse. En 1909, Noël Fiessinger écrivait: « Le début des altérations toxiques du chondriome peut, en somme, reproduire exactement les transformations physiologiques, il y a là, même évolution et mêmes caractères. C'est ainsi que la cellule de la grenouille de printemps ressemble, après intoxication artificielle, à la cellule d'automne. La première réaction de la cellule à l'intoxication est donc une réaction d'hyperactivité et d'épuisement des réserves. » Ce que l'on observe chez les batraciens se voit, mais d'une façon moins schématique, chez les mammifères. Toutes ces constatations montrent qu'il n'y a pas d'aspects lésionnels particuliers de la cellule hépatique, qu'il n'y a que des

transitions insensibles entre l'aspect normal, celui de l'hyperfonctionnement et celui de la dégénérescence.

Chacun des éléments tissulaires de la travée hépatique réagit donc à sa manière au cours de l'inflammation expérimentale. Toutes ces réactions sont diversement associées suivant les cas. Géraudel pense que le phénomène majeur de l'inflammation est la lyse complète ou incomplète des substances intercellulaires; c'est cette lyse qui entraînerait secondairement la mobilisation et la dégénérescence des cellules. Nous aurions tendance à admettre plutôt que la lésion cellulaire est primitive, précède les modifications de la trame et, peut-être, les tient sous sa dépendance. Cette opinion est basée sur l'étude des divers stades de l'inflammation du lobule hépatique.

Physio-pathologie du lobule hépatique.

Les stades évolutifs de l'hépatite diffuse expérimentale.

Le lobule hépatique est de structure déjà complexe. C'est une unité physiologique autant qu'histologique. Son fonctionnement est en réduction celui de la glande elle-même; il se fait suivant un schéma identique; qu'il s'agisse de réactions physiologiques ou pathologiques, *le lobule fonctionne de la périphérie vers le centre.*

Cette notion a été démontrée par R. Noël dans ses études sur le *chondriome hépatique au cours de la digestion*. Cet auteur distingue, dans le lobule, trois zones: la zone périportale ou zone de fonctionnement permanent présente constamment un chondriome en pleine élaboration, gouttes ou plastes arrondis avec tous les termes de passage; la zone moyenne du lobule est en fonctionnement variable suivant le moment de la digestion, enfin la zone périssushépatique, ou zone de repos permanent, présente un chondriome uniquement constitué de bâtonnets filamenteux. Il existe donc dans le lobule hépatique des zones offrant fonctionnellement des aspects différents, et par là des résistances différentes. Cependant, ce schéma du fonctionnement digestif du lobule n'est vrai que pour un foie absolument normal. *La zone de repos permanent est aussi une zone de suppléance*: qu'il existe une destruction des régions périphériques du lobule, elle entre alors en activité élaboratrice digestive.

Le même fait se vérifie si l'on explore la *fonction pexique* à laquelle concourent surtout les cellules de Kupffer. Nous avons fréquemment remarqué, au cours des injections d'encre de Chine, que celle-ci se localise d'abord assez strictement à la périphérie du lobule, alors qu'ultérieurement elle se retrouve partout dans le lobule hépatique (fig. 1).

Enfin, l'étude des *réactions pathologiques* provoquées par les intoxications, ou les infections légères, nous a montré que, là encore, le lobule



FIG. 3. — *Expérience 56. — Lapin. — 33 jours de tétrachloréthane.*
Seconde étape de l'inflammation lobulaire (trichrome, vert lumière).
Légère sclérose portale; cellules sombres périportales. Clarification généralisée
des cellules du lobule qui écrasent les sinusoides hépatiques.

fonctionne de la périphérie vers le centre, que là encore se manifeste une capacité de suppléance des zones centrales du lobule. La réaction inflammatoire poursuit son évolution morphologique en plusieurs étapes que nous envisagerons successivement.

1° L'ÉTAPE INITIALE, PÉRIPORTALE

Les réactions initiales sont les plus simples, les plus schématiques. Leur localisation est périportale : les substances alimentaires et les substances nocives arrivent en effet au lobule par l'espace porte.

La précession de l'altération des cellules hépatiques qui bordent l'espace porte, sur les autres phénomènes inflammatoires, est une notion acquise depuis les travaux de Mayer, de Noël Fiessinger, de Rathery et de Schœffer, de Lissauer, de Jaffé, de Noël et Rosier et de J.-F. Martin. Il s'agit de mitochondriolyses, d'homogénéisations cellulaires, isolées ou groupées, accompagnées de dilatation capillaire. Ce n'est que plus tard que surviennent la réaction lympho-conjonctive et la sclérose locale (fig. 2, 4, 6).

2° L'ÉTAPE D'HYPERERGIE LOBULAIRE GÉNÉRALISÉE ET DE RÉTICULOSE

Pendant longtemps (la durée est d'ailleurs variable avec le toxique), les phénomènes en restent là ; c'est ce que Noël, puis Martin ont nommé les stades cytologiques initiaux de la cirrhose.

On aurait pu croire que les substances toxiques localiseraient indéfiniment leurs altérations à la périphérie du lobule. Il n'en est rien. Certes, les lésions prédominent encore longtemps à ce niveau. Cependant, lorsqu'on prolonge les expériences, on voit apparaître un autre aspect réactionnel caractérisé par la « clarification généralisée » de toutes les cellules du lobule et par la « réticulose » :

A) *La clarification cellulaire généralisée.* — Noël a décrit la fonction de suppléance digestive des régions lobulaires centrales lorsqu'il existe des lésions périphériques : on voit alors des cellules normalement quiescentes entrer en activité digestive intermittente ou permanente. Cette fonction de suppléance existe aussi vis-à-vis de l'intoxication qui continue à frapper le parenchyme hépatique. Au bout de 35 jours d'intoxication du rat par la céruse, au bout de 22 jours d'intoxication du cobaye par le chlorure de manganèse, au bout de 22 jours d'inhalation de tétrachloréthane chez le lapin, dès le quinzième jour de l'intoxication du rat par l'acétate de cuivre, nous avons vu se modifier l'aspect général de la réaction du lobule. La clarification généralisée des cellules donne aux coupes un aspect particulièrement clair (fig. 3). Toutes les cellules sont volumineuses, tassées les unes sur les autres ; leurs limites sont bien

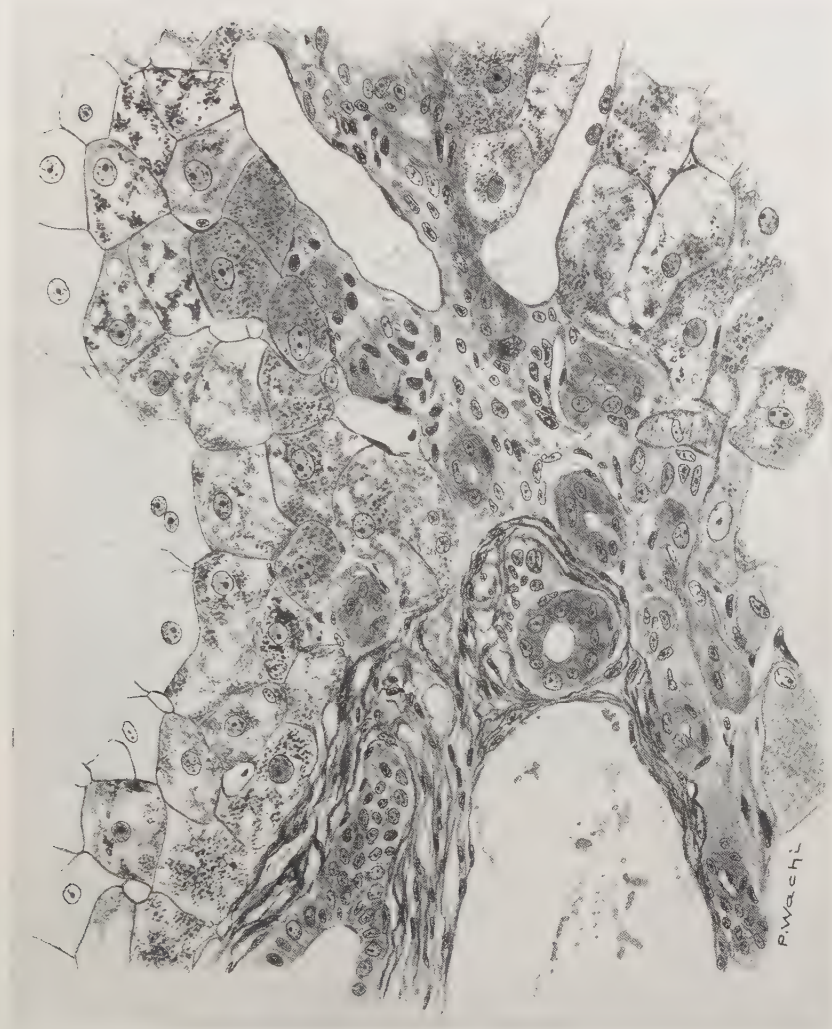


FIG. 4. — Expérience 52. — Lapin. — 36 jours de tétrachloréthane. Espace porte (mitochondries : Regaud).

Autour de l'espace porte, nombreuses cellules en dégénérescence homogène atrophique avec mitochondriolyse et dilatations moniliformes des canalicules biliaires intercellulaires. Les autres cellules nous montrent la margination du chondriome et la clarification.

accusées ; le protoplasma cellulaire est lacunaire ; les mitochondries sont marginées (fig. 4) ; le noyau est normal, quelquefois pycnotique. C'est l'aspect typique de l'*hyperfonctionnement antitoxique cellulaire*. Les sinusoides sont écrasés et parfois on ne distingue plus que les cellules de Kupffer tuméfiées ;

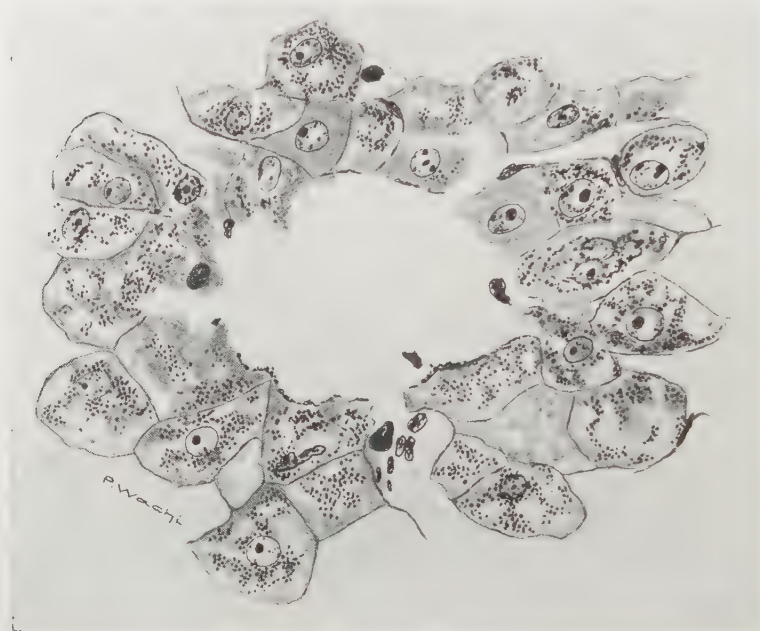


FIG. 5. — *Expérience 52. — Lapin. — 36 jours de tétrachloréthane.*
Centre du lobule (mitochondries : Regaud).

Autour d'une veine sus-hépatique, les cellules, normalement quiescentes, sont en pleine clarification avec margination des chondriosomes. Quelques-unes sont mitochondriolysées.

B) *La réticulose.* — C'est aussi vers la même époque que l'on peut déceler sur les coupes l'hyperplasie pathologique de la réticuline. La réticulose, en effet, se développe aux dépens d'une charpente normale que constituent dans le lobule les fibrilles en treillis d'Oppel, dont l'augmentation d'épaisseur a été signalée par Rössle et von Jutaka au cours de certaines dégénérescences cellulaires toxiques, par Noël Fiessinger, par Géraudel dans la sclérose péricellulaire au cours des cirrhoses.

En étudiant les aspects successifs de la réticuline au cours de nos intoxications expérimentales, nous avons constaté que son épaissement se fait d'une façon diffuse dans tout le lobule. Cette manifestation pathologique nous semble secondaire au trouble histochimique engendré par les altérations cellulaires hépatiques; mais la perturbation générale du milieu entraîne une réaction d'hyperplasie généralisée à tout le lobule

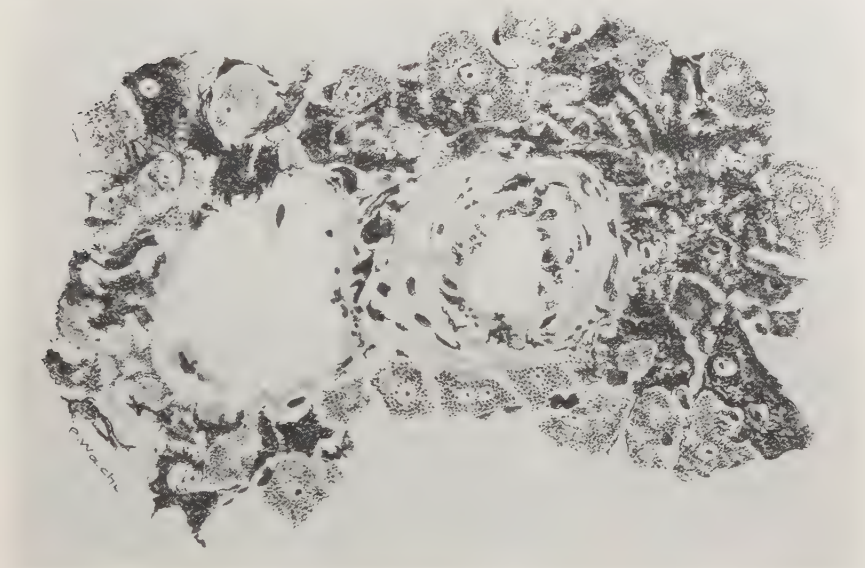


FIG. 6. — *Expérience 9. — Lapin. — 12 injections intraveineuses de silice colloïdale en 15 jours. Lésions cellulaires périportales (mitochondries : Regaud).*

Le chondriome des cellules périportales est constitué de plastes arrondis. Quelques mitochondriolyses. Nombreuses dégénérescences homogènes atrophiques avec sidérophilie du protoplasma.

et non localisée autour des altérations cellulaires. C'est ce qu'avec Noël Fiessinger nous avons appelé « la réticulose ». Nous envisagerons en détail son mode de développement.

Les rapports de la réticulose avec les altérations cellulaires semblent très particuliers. Au voisinage de l'espace porte, dans les stades initiaux, périportaux de l'inflammation, il est exact, comme l'a vu J.-F. Martin, que l'hyperplasie locale de la réticuline se rattache étroitement à une dégénérescence épithéliale voisine. Mais il n'en est pas de même pour la

réticulose qui est d'apparition plus tardive et que caractérise l'hyper-trophie généralisée de toutes les fibrilles du lobule. Relier étroitement ce phénomène à une dégénérescence cellulaire constante ne serait pas exact. Nous avons parfaitement pu colorer un chondriome normal dans des cellules déjà fortement enserrées. Peut-être l'irritation originelle est-elle cellulaire; mais ensuite l'arbre réticulaire se développe, s'épaissit, porte au loin ses altérations sans l'intervention d'autres dégénérescences cellu-



FIG. 7. — *Expérience 36. — Rat. — 600 jours d'intoxication par l'acétate de cuivre. Lésion d'atrophie hépatique centro-lobulaire. Gr. : 300/1 (bleu de Masson).*

Etape d'asymétrie lésionnelle. Une travée d'atrophie hépatique centro-lobulaire montre l'atrophie des cellules hépatiques, la congestion et la réticulose.

lares. Quant à la tuméfaction des cellules de Kuppfer qui survient, nous l'avons vu, précocement dans presque toutes les intoxications, elle ne paraît pas avoir de rapports constants avec les altérations de la trame réticulaire.

Sur les imprégnations argentiques, on s'aperçoit que, dans la réticulose, il y a à la fois *épaississement de la fibrille réticulée préexistante et néoformation fibreuse*.

L'épaississement des fibrilles est progressif et diffus. Les fibres grillagées chez certains animaux comme le rat, sont généralement très fines,

même au voisinage de leur insertion sur le tissu conjonctif de l'espace de Kiernan. Leur épaissement se manifeste dans nos expériences, vers le cinquantième jour de l'intoxication du rat par la céruse, vers le trente-cinquième jour de l'intoxication par l'acétate de cuivre (fig. 8 et 9). Pour le mettre en évidence précocement, il est nécessaire d'employer les méthodes d'imprégnation argentique. La fibrille s'épaissit notablement et la comparaison des coupes imprégnées avec les coupes colorées aux trichromes nous a montré que ces fibrilles d'Oppel épaissies étaient bien les mêmes formations que les fibrilles collagènes que, dans les cirrhoses, nous colorions entre la cellule de Kuppfer et la cellule hépatique. Devenant plus épaisse, la fibrille conjonctive prend un aspect plus contourné,

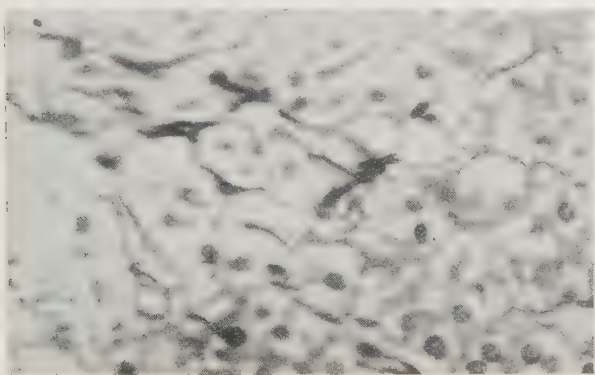


FIG. 8. — *Réticuline du rat normal.*

On remarque la ténuité des fibrilles normales.

elle s'aplatit contre les cellules qu'elle entoure, se glisse entre les éléments eux-mêmes pour segmenter la travée et créer cette dissociation scléreuse qui caractérise la sclérose péri-cellulaire.

Dans la description de beaucoup d'auteurs, dont celle de J.-F. Martin, il nous a semblé comprendre que la substance grillagée se transformait en substance hyaline, en substance collagène. Rien n'est moins certain. La comparaison des préparations imprégnées ou colorées ne nous fait saisir histologiquement aucune transformation dans les réactions de ces éléments; c'est la même fibrille; mais, normalement, elle n'est pas assez volumineuse pour être visible sur des coupes colorées; son altération est produite par un épaissement progressif, elle devient alors visible aux colorants du collagène. La nature vraie des fibrilles de réticuline nous semble péremptoirement démontrée par les expériences de Nageotte.

Dans le tissu grasseux, il montre les faisceaux collagènes se continuant sans transition avec la réticuline ; nous-mêmes, sur des coupes de cirrhose humaine, avons pu constater partout la continuité entre les deux substances. Nageotte invoque deux causes à l'absence de coloration de la réticuline par les colorants du collagène : la trop grande finesse des fibrilles réticulées, d'une part ; de l'autre, un accollement à des cellules dont le protoplasma masque en partie, sinon totalement, leur coloration. Que le calibre des fibrilles soit augmenté pathologiquement ; que, par suite de dégénérescence, le protoplasma des cellules s'éclaircisse ou même disparaisse et la coloration de la réticuline apparaît.

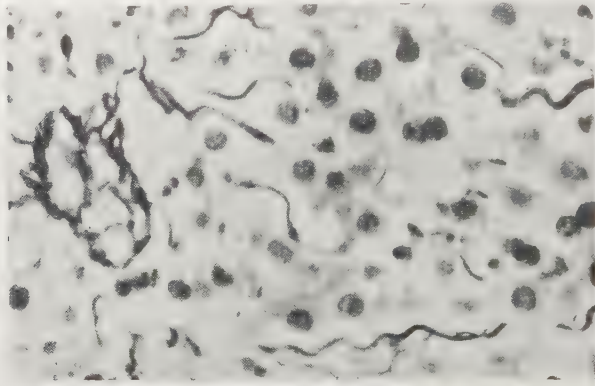


FIG. 9. — Réticuline du rat
au trente-cinquième jour de l'intoxication par la céruse.
Les fibrilles sont beaucoup plus épaisses et plus évidentes.

Quoi qu'il en soit, la substance colorée et la substance imprégnée sont bien toutes deux de même nature. Réticuline et collagène semblent bien être la même substance, mais sous des aspects physiques différents.

Si, entre la cellule de Kuppfer et la cellule hépatique, la fibrille d'Oppel traduit son altération surtout par un épaississement, entre les cellules hépatiques des travées il y a vraiment *développement de réticuline*. L'arbre réticulaire se développe partout ; des branches nouvelles poussent sur les gros troncs, se contournent, se bifurquent, s'allongent, se glissent dans tous les espaces libres et l'on voit la cellule hépatique bientôt entourée d'une véritable résille, à dessins ondulés, sans réunion géométrique. Cette prolifération de la réticuline commence au voisinage de l'espace porte où elle prédomine autour des cellules altérées, mais elle se diffuse rapidement de proche en proche, frappe la partie moyenne

du lobule et ne se trouve plus alors dirigée par l'existence d'altérations cellulaires.

En résumé, après une certaine durée, l'intoxication ne détermine pas seulement des altérations dégénératives périportales : elle déclenche des réactions généralisées à tout le lobule, qui témoignent et de la diffusion de l'irritation cellulaire et de l'effort fait pour suppléer aux lésions cytologiques initiales; c'est une sorte d'*hyperergie locale du lobule hépatique*, deuxième étape de l'hépatite diffuse. Cette « levée en masse » de tous les éléments du lobule ressortit d'un phénomène physiologique, de la fonction de suppléance des zones lobulaires centrale et intermédiaire. Seule son *exagération est pathologique*. On voit, ici encore, combien les résultats expérimentaux confirment la thèse de Noël Fiessinger, combien sont voisines la physiologie et la pathologie hépatique.

3° L'ÉTAPE D'ASYMÉTRIE LÉSIONNELLE

L'apparition de cette réaction lobulaire explique que, désormais, la localisation des lésions soit moins schématique qu'au début. Toutes les cellules hépatiques ont d'abord réagi avec la même intensité. Désormais la dégénérescence, sclérogène ou non, se produira sur les éléments les moins résistants : c'est ce que Noël Fiessinger a appelé « *l'asymétrie lésionnelle* ». Toutes nos expériences nous en montrent des exemples. Les deux localisations lésionnelles principales sont la zone portale, la première atteinte, et la *zone centrolobulaire*, particulièrement fragile. Bien souvent aussi les cellules altérées (en chondriolyse ou en dégénérescence atrophique homogène) sont disséminées isolément dans tout le lobule. Ces altérations multipolaires ont été signalées par Noël Fiessinger, Brodin et Wolff, dans les hépatites expérimentales par le tétrachloréthane chez la souris (fig. 4 et 5).

Dans nos expériences personnelles, nous les avons retrouvées précocement après 22 jours d'inhalation de tétrachloréthane chez le lapin, coïncidant avec d'abondants îlots lympho-conjonctifs et des dilatations moniliformes des canalicules intercellulaires. Mais ces modalités lésionnelles se retrouvent avec n'importe quel agent nocif, à des dates sensiblement les mêmes, pourvu que la marche de l'intoxication soit suffisamment progressive : précocement, au cours du blocage du système réticulo-endothélial; vers le trente-cinquième jour, chez les cobayes traités par la céruse; vers le trente-neuvième jour, chez les rats intoxiqués par l'acétate de cuivre; dès le vingt-deuxième jour, chez les cobayes traités par des injections sous-cutanées de chlorure de manganèse.

Enfin, lorsque l'intoxication se prolonge, les altérations centro-lobu-

lares tendent à prédominer. C'est ainsi qu'au bout de huit à dix mois, au cours du traitement des rats par la céruse ou l'acétate de cuivre, on remarque une légère modification de l'aspect du lobule. Seules, les cellules périportales sont encore volumineuses et claires. Dans les régions centro-lobulaires, les travées hépatiques sont atrophiques, séparées par des sinusoides volumineux où les cellules de Kupffer sont particulièrement turgescentes et bourrées de pigments, et les techniques mitochondriales montrent la prédominance considérable des mitochondriolyses dans cette région.

Avec l'étape d'asymétrie lésionnelle, les faits expérimentaux rejoignent certaines observations anatomo-pathologiques humaines : ainsi, nous signalerons à propos des hépatites satellites des cholécystites chroniques, qu'il y a une identité d'aspect absolue entre certaines hépatites diffuses légères et l'hépatite diffuse expérimentale à sa troisième étape. Au cours de cette étape d'asymétrie lésionnelle, nous avons pu, chez des lapins intoxiqués par le tétrachloréthane, pratiquer des dosages de bilirubinémie. Ces dosages nous ont montré des chiffres de bilirubine sanguine peu marqués, et cependant déjà nettement pathologiques, pour des lapins dont la bilirubinémie normale est pratiquement nulle (exp. 56 = H. v. d. Bergh : 0,18, et exp. 57 = H. v. d. Bergh : 0,20).

Ces constatations expérimentales éclairent en outre, à nos yeux, le polymorphisme et les localisations multiples des lésions observées en pathologie humaine. Les quelques expériences, certes bien incomplètes, dans lesquelles nous avons pu prolonger l'intoxication au maximum (acétate de cuivre, 600 jours; chlorure de manganèse, 200 jours; tétrachloréthane, 230 jours), nous ont montré des aspects qui illustrent soit la genèse d'une hépatite diffuse aiguë, comme l'atrophie jaune aiguë, soit la marche des altérations préscléreuses d'une hépatite diffuse chronique comme la cirrhose.

II

FORMES ÉVOLUTIVES DES HÉPATITES TOXIQUES EXPÉRIMENTALES

Nous laisserons de côté les processus suraigus qui entraînent la mort de l'animal en quelques heures, et dans lesquels nous avons observé des altérations *dégénératives graisseuses* massives, réalisant ainsi une variété d'hépatite diffuse très particulière.

Hépatite diffuse cytolytique aiguë**(atrophie jaune aiguë centro-lobulaire).**

Dans certaines de nos expériences, les altérations centro-lobulaires revêtent un caractère d'intensité remarquable. Dans trois cas, elles ont entraîné rapidement la mort de l'animal, sans qu'on puisse incriminer une dose toxique supérieure aux doses habituelles (600 jours de cuivre, 200 jours de chlorure de manganèse, 230 jours de tétrachlorétane). On voit alors des bandes d'atrophie hépatique subaiguë centro-lobulaire. Les veines sus-hépatiques sont congestionnées au maximum, ainsi que les capillaires qui les entourent. La travée hépatique, à ce niveau, est en atrophie lente, subaiguë, sans surcharge graisseuse, avec dissociation trabéculaire. La réticuline est déjà hypertrophiée considérablement et dissociée par place (fig. 7). Des aspects atrophiques dégradés réunissent les régions centro-lobulaires entre elles et, parfois, un centro-lobule et un espace porte. Il s'agit vraiment d'atrophies jaunes aiguës expérimentales.

Hépatite diffuse cytolytique chronique**(cirrhose).**

Y a-t-il des différences fondamentales entre les processus centro-lobulaires aigus que nous venons de décrire et le processus cirrhotique ? Le professeur Rössle, pour lequel la cirrhose n'est pas due à la disparition des cellules hépatiques, pense que les nécroses cellulaires expérimentales « ne sont pas la cirrhose » ; ce sont pour lui des poussées dégénératives aiguës, des poussées d' « hépatose ». Pour notre part, nous n'avons pu nous empêcher d'établir un rapprochement entre ces lésions centro-lobulaires aiguës et les lésions de même type, mais subaiguës, que nous avons pu observer sur certaines biopsies prélevées précocement au cours de l'évolution d'une cirrhose. Nous avons noté, dans quelques expériences (exp. 38 : 27 jours de chlorure de manganèse) que des nécrobioses semblables peuvent n'être pas mortelles et évoluer vers la sclérose cicatricielle. Elles extériorisent bien des poussées aiguës et subaiguës ; mais les cirrhoses ne sont-elles pas des *inflammations chroniques avec poussées subaiguës successives aboutissant à un remaniement structural du foie* ?

Il est bien rare de réaliser sur l'animal une belle cirrhose. Le plus souvent on n'obtient que des cirrhoses histologiques et non macroscopiques, et pour plusieurs raisons. Cette difficulté s'explique, avant tout, par la grande sensibilité de l'animal, quel qu'il soit, à l'action des substances toxiques. L'intervalle est trop étroit entre la dose inoffensive et la dose toxique qui tue l'animal ; entre les deux se serre la dose sclérogène qui permet la survie et engendre la cirrhose. Les divers animaux de laboratoire ont d'ailleurs des manières de réagir qui diffèrent sensi-

blement. Avec le lapin, dont le pouvoir sclérogène est remarquable, on a pu, bien que rarement, obtenir des cirrhoses nettes en prolongeant longtemps des intoxications minimes; parmi ces résultats heureux, citons ceux qu'a obtenus Noël Fiessinger, avec l'huile chloroformée, en 16 à 18 mois; mais, pour pouvoir s'appuyer fermement sur ces expériences, il faut avoir éliminé rigoureusement, comme il l'a fait, la possibilité d'une coccidiose qui détermine chez le lapin des cirrhoses spontanées.

Il est aussi une autre cause d'échec qui réside dans le temps que demande le tissu scléreux pour se constituer, la cirrhose pour se modeler. La plupart des expériences ont été trop courtes et se sont limitées aux stades cytologiques initiaux sans pousser jusqu'à la sclérose bien constituée. Ce reproche s'applique aussi bien à nos expériences qu'à celles des autres. Pour reproduire expérimentalement une cirrhose, la nature du toxique importe peu; ce qui importe, c'est la répétition de l'intoxication par petites doses, pendant longtemps: loi énoncée par Brault à propos des scléroses en général et qui s'est toujours trouvée vérifiée.

1° LES ALTÉRATIONS PARENCHYMEUSES CONDITIONNENT LA SCLÉROSE, LA PRÉCÈDENT ET L'ACCOMPAGNENT

Nos expériences ont pleinement confirmé cette thèse soutenue en France, successivement, par Noël Fiessinger, Noël et Rosier, J.-F. Martin. Aussi chronique que soit l'intoxication, l'altération des cellules hépatiques est nécessaire (indirectement ou directement) au développement pathologique du tissu conjonctif; elle le précède et l'accompagne toujours.

Nous avons vu qu'au cours de l'évolution des hépatites expérimentales, l'atteinte parenchymateuse existe toujours: au début, elle se limite à la région périportale; plus tard, elle se montre au centre du lobule et à la zone intermédiaire. Cette précession de l'altération parenchymateuse n'a pas toujours été admise par tous: E. Feuillée aurait obtenu des scléroses particulièrement précoces avec les chocs anaphylactiques sans observer aucune altération parenchymateuse; Gye et Purdy, avec la silice colloïdale, auraient obtenu, de même, des cirrhoses purement mésenchymateuses. Les techniques mitochondriales ont permis de réformer ces opinions erronées; les recherches de J.-F. Martin et Pierre Croizat, dans les chocs anaphylactiques et les nôtres dans l'intoxication par la silice colloïdale montrent l'existence précoce, incontestable, de lésions du chondriome.

Cependant, constater une précession n'est pas établir un rapport de causalité entre la première altération et la suivante: on peut objecter

que la réaction mésenchymateuse apparaît simplement décalée. A cette manière de voir, on peut répondre que l'altération parenchymateuse est nécessaire pour entraîner la sclérose. Dans ses premières recherches, Noël Fiessinger avait observé l'intégrité des zones portales dont les bornes parenchymateuses étaient indemnes. J.-F. Martin fait la même constatation : les premières réactions mésenchymateuses « siègent exclusivement dans les espaces de Kiernan de petite dimension et seulement quand les altérations du parenchyme hépatique sont des plus évidentes. Il n'y a, en général, pas trace d'inflammation dans les espaces portes dont le contenu vasculaire ou biliaire est isolé par une épaisse nappe conjonctive du parenchyme hépatique qui, à leur contact, n'a subi aucune modification dégénérative ». Aussi peut-on dire que la cellule hépatique altérée devient une cause d'irritation pour le tissu de charpente; mais encore faut-il une altération spéciale, dégénérescence homogène atrophique ou chondriolyse; la dégénérescence graisseuse massive n'agit pas de la même façon. Il y a plus : Noël Fiessinger a parlé autrefois de processus cicatriciel; celui-ci existe sans discussion possible. On voit souvent, au moment où la sclérose se constitue, enclavées dans celle-ci des cellules hépatiques plus ou moins dégénérées, séparées de la travée, perdues dans la substance collagène : ce sont les témoins indiscutables de la destruction à ce niveau d'une partie plus ou moins grande de l'élément noble. Faire de la cirrhose une simple réaction mésenchymateuse, c'est refuser toute explication à ces constatations; d'autre part, cette théorie ne peut tenir devant l'absence de tout tassement du parenchyme. La cirrhose prend la place de l'élément noble et celui-ci disparaît par dégénérescence.

2° LE DÉVELOPPEMENT PATHOLOGIQUE DU TISSU CONJONCTIF EST COMPLEXE

Il faut, dans la genèse de l'hyperplasie conjonctive, séparer deux processus qui, souvent, s'associent ou se succèdent, mais qui diffèrent dans leurs modalités et parfois dans leurs aspects. Ce sont la *réticulose* et la *sclérose cicatricielle*.

Le professeur Nageotte a bien montré que, dans n'importe quel tissu, toute réaction inflammatoire chronique ou subaiguë, de quelque nature qu'elle soit (traumatique même), provoque à sa périphérie un épaississement de la réticuline qui se produit avec une rapidité surprenante. Nos expériences nous ont montré que la *réticulose*, déclanchée au voisinage de l'espace porte, au foyer primitif des lésions, s'étend « en tache d'huile » dans tout le lobule hépatique, même dans les régions saines. Là s'arrêtent nos constatations expérimentales, mais nous savons que, dans les cirrhoses humaines, l'extension progressive et diffuse de la réticulose ne

s'arrête pas à ce stade, qu'elle peut alors segmenter la travée, enserrer de plus en plus et étouffer des cellules qui entrent en dégénérescence secondaire. Ce processus montre, une fois de plus, le retentissement réciproque et constant des tissus interstitiel et parenchymateux.

La sclérose, elle, est plus intimement liée aux altérations cellulaires : c'est une *sclérose cicatricielle*. Elle est rarement disposée autour des vaisseaux sanguins, même quand le toxique arrive au foie par voie digestive ou sanguine. Elle ne se développe jamais non plus, à partir des canaux biliaires. Une cirrhose n'est pas plus veineuse qu'elle n'est artérielle ou biliaire ; la sclérose, dans les hépatites expérimentales tout comme dans les hépatites cirrhogènes de l'homme, se développe toujours là où existent des destructions des cellules hépatiques. Nous avons vu qu'à la troisième période des hépatites expérimentales les lésions lobulaires sont multipolaires. La sclérose initiale, sclérose insulaire, l'est aussi : c'est la seule que nous ayons pu obtenir, moins heureux en cela que d'autres rares expérimentateurs. On peut décrire deux localisations : périportale (précoce), intralobulaire (tardive).

La *sclérose périportale* est parcellaire, évolutive, progressive ; elle grignote la périphérie du lobule et atteint rarement dans nos expériences un volume considérable. Elle se développe par îlots qui se groupent à la périphérie de l'espace de Kiernan. Tout d'abord, autour des dégénérescences cellulaires initiales, se produit l'*hypertrophie locale de la réticuline* accompagnée de *dilatation capillaire*. Plus tard, survient l'infiltration de cellules rondes qui distendent les mailles du réticulum collagène et englobent des cellules hépatiques plus ou moins altérées, autour desquelles elles se serrent ; des fibrilles collagènes se différencient entre ces cellules rondes qui se transforment en fibroblastes et l'îlot s'organise de la même façon que partout ailleurs, mais avec cette seule particularité qu'il s'infiltre entre les cellules nobles dont certaines persistent plus ou moins dégénérées. La sclérose insulaire périportale est le grand témoin de l'évolution d'une cirrhose. On voit nettement, à mesure que s'organise cet îlot fibreux, l'effritement lent de la partie voisine de la travée hépatique par dégénérescence et par isolement des cellules ; dans certains cas aussi, des parties entières de travée sont encerclées par la sclérose simulant ainsi l'aspect de canalicules biliaires.

Certes, pour obtenir en médecine expérimentale de beaux îlots lympho-conjonctifs, il faut prolonger longtemps l'expérimentation : dans les conditions courantes d'expériences de 1 à 2 mois, ces îlots sont à peine esquissés ; dans nos expériences, avec la céruse, le cuivre et le manganèse, nous n'avons obtenu, en 6 mois ou 1 an, que des réactions lympho-conjonctives des plus réduites ; elles sont plus nettes dans les intoxications au

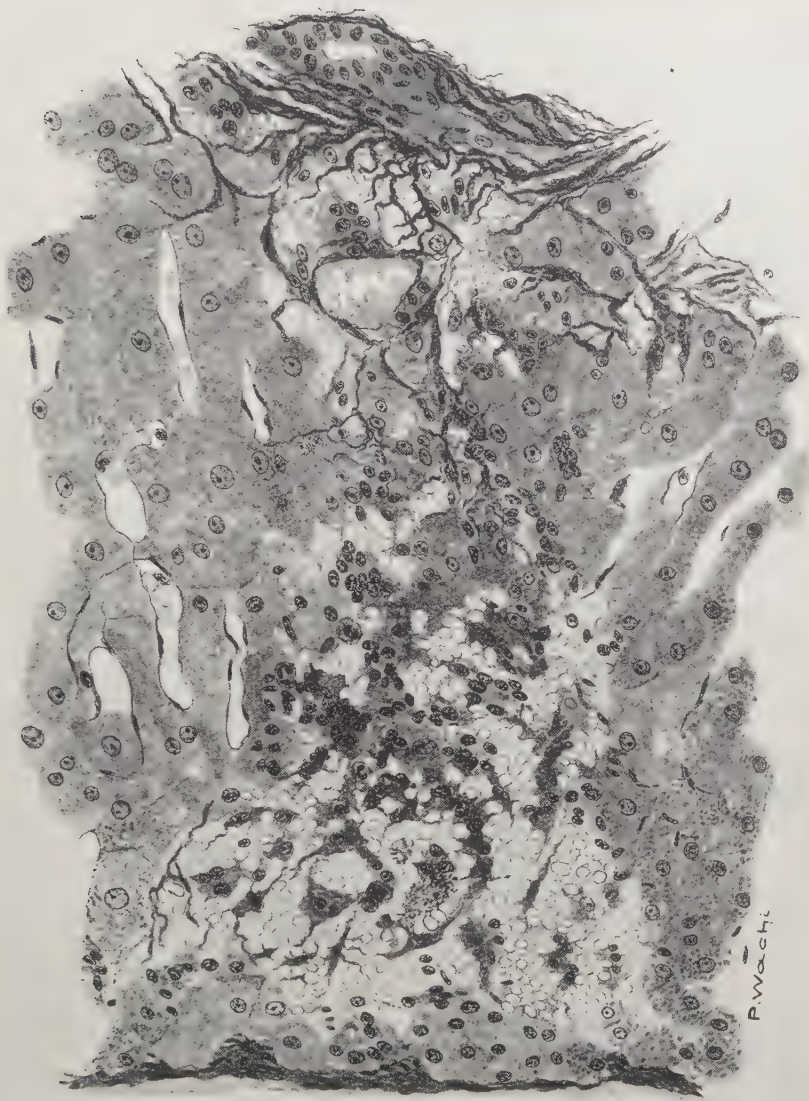


FIG. 10. — *Expérience 57. — Lapin. — (1^{re} biopsie). 150 jours de tétrachloréthane. Début d'îlot lympho-conjonctif périportal (bleu de Masson).*

A la périphérie d'un espace porte s'observent des dégénérescences homogènes atrophiques avec pycnose nucléaire et dilatations moniliformes des canalicules biliaires intercellulaires. La zone lésée est envahie de nombreux globules rouges, de quelques mononucléaires. Prolifération de la réticuline déjà très importante,

tétrachloréthane (fig. 10). L'amas lympho-conjonctif se fait dans une charpente réticulaire et cette charpente n'a plus qu'à se densifier et à se multiplier pour devenir lentement la grosse travée fibreuse : c'est ce qui ressort de l'étude de nos expériences les plus prolongées. Mais l'îlot lympho-conjonctif au début, la travée fibreuse plus tard ne se développent pas dans le parenchyme hépatique : ils en prennent la place. Il n'y a pas écartement, mais remplacement, et c'est à ce titre que l'expression employée par Noël Fiessinger, de cirrhose de remplacement ou de cirrhose cicatricielle, doit être conservée.

La *sclérose centro-lobulaire* est tardive. Nous n'en avons observé que peu d'exemples dans nos expériences. Cependant, ils reproduisent de près ce que montre la pathologie humaine. Cette sclérose est plus massive que la première. Elle succède à des bandes d'atrophie inflammatoire centro-lobulaires. Les cellules hépatiques, dans ces régions, sont frappées d'atrophie (dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau). Dans un même rayon de parenchyme qui parfois unit des veines centro-lobulaires, toutes les cellules sont au même stade dégénératif. Autour d'elles, la réticuline est à la fois hypertrophiée et dissociée. Les logettes trabéculaires sont rompues et les globules rouges infiltrent à la fois et les capillaires et les loges cellulaires déshabitées. Les cellules de Kupffer prolifèrent modérément. La sclérose cicatricielle s'installe ainsi après la poussée aiguë d'hépatite, sans prendre l'aspect véritable de l'îlot lympho-conjonctif, en enserrant dans ses mailles, débris de cellules hépatiques, globules rouges et cellules de Kupffer qui s'aplatissent, prennent l'aspect de fibroblastes. Ces scléroses intralobulaires surviennent uniquement après des intoxications longtemps prolongées. Elles sont caractéristiques de la troisième étape de l'inflammation lobulaire : l'étape des lésions multi-polaires. Elles succèdent à des poussées dégénératives atrophiques subaiguës. Ce caractère les oppose à l'allure évolutive progressive de la sclérose portale.

3° LA PATHOGÉNIE DE LA CIRRHOSE S'EXPLIQUE PAR CE QUE NOUS CONNAISSONS DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE DU LOBULE HÉPATIQUE

Les notions que nous venons d'exposer ne sont pas admises par tous les auteurs et, récemment encore, le professeur Rössle en a fait la critique. D'après lui, *la théorie parenchymateuse n'expliquerait ni l'absence de régénération parenchymateuse, ni la topographie des lésions dans les cirrhoses.*

On sait que normalement la capacité de régénération du parenchyme

hépatique est considérable : on voit des pertes importantes réparées avec une rapidité surprenante. Comment expliquer l'absence de régénération au niveau des destructions multiples et parcellaires de la cirrhose ? Pour Rössle, seules les lésions des parois capillaires importent : ce seraient elles qui, en dissociant et la trame réticulée et le conduit sanguin, annihileraient le pouvoir normal de réparation hépatique lorsqu'il y a destruction des cellules nobles ; ces mêmes lésions capillaires isolées, sans lésions cellulaires, seraient capables de déterminer l'apparition de la sclérose ; jamais, à l'inverse, des lésions cellulaires pures, « des *hépatoses* » comme l'atrophie jaune aiguë, par exemple, ne pourraient donner des cicatrices : ces cicatrices supposeraient une participation mésenchymateuse, à laquelle devrait être réservé le nom d' « *hépatite* ». En outre, la distinction faite par Noël entre les zones de travail et zones de repos permanent au niveau du lobule hépatique ne saurait, toujours d'après Rössle, expliquer la localisation des lésions toxiques du parenchyme hépatique, parce qu'il n'est pas exact que, dans la cirrhose ordinaire, la zone périphérique du lobule soit le siège de l'atrophie cellulaire et de la cicatrice, et qu'au contraire, aucun endroit du lobule n'est ménagé. Aussi, pour expliquer cette dissémination des lésions cirrhotiques, le professeur Rössle recherche-t-il les causes qui pourraient conditionner la répartition d'emblée inégale de l'action toxique : l'absence de mélange des substances toxiques avec le sang qui les amène au foie, déjà invoqué par Ribbert, ou bien l'absence de mélange des différents courants sanguins au niveau du foie, ou bien une différence dans la perméabilité des différents sinusoides dont les uns seraient béants, les autres contractés. Ce ne sont là que des hypothèses non encore démontrées. Il est possible et même probable que les altérations de la trame et du système circulatoire jouent un rôle dans la genèse des plages cicatricielles hépatiques. Il n'en reste pas moins vrai que les altérations cellulaires semblent de beaucoup le facteur primordial.

La *dissémination des lésions* s'explique, à notre avis, beaucoup plus simplement par ce qu'à la suite des travaux de Noël, nous savons de la physio-pathologie du lobule hépatique, de la fonction de suppléance de la zone centrale. Ce sont les agressions mille fois répétées qui provoquent la cirrhose ; ce sont aussi ces sollicitations successives qui déterminent la clarification généralisée et l'asymétrie lésionnelle ; les lésions cellulaires, leurs cicatrices seront alors disséminées un peu partout dans le lobule, surtout à ses deux pôles.

L'*absence de régénération locale*, condition indispensable à l'établissement d'une cicatrice, s'explique aussi facilement. D'où pourrait donc venir un effort de réparation dans ce parenchyme dont tous les éléments sont plus ou moins surmenés, plus ou moins lésés ? La régénération, phé-

nomène normal, est alors remplacée par l'hyperplasie et l'hypertrophie réactionnelles, phénomènes pathologiques.

L'hyperplasie, l'hypertrophie réactionnelles, qui sont un des éléments caractéristiques de la cirrhose humaine, ne sont qu'ébauchées dans les altérations hépatiques expérimentales. Elles peuvent se présenter sous un aspect diffus ou localisé.

L'hyperplasie réactionnelle diffuse apparaît assez précocement au cours des intoxications légères qui, seules, sont productrices à la longue de sclérose. Nous avons déjà signalé, après un certain temps d'intoxication, après la réaction générale du lobule, une véritable *asymétrie lésionnelle*. Les cellules dégénérées, homogènes atrophiques ou chondriolysées, voisinent souvent avec des cellules normales contenant un chondriome normal et présentant même souvent des signes manifestes d'hyperplasie cytoplasmique ou nucléaire et des karyokinèses. Cette hyperplasie réactionnelle affecte souvent un type anarchique; sur le foie des souris, des rats, des lapins intoxiqués par le tétrachloréthane, Noël Fiessinger et Maurice Wolff, ont vu des kinèses à plusieurs pôles; sur le foie des rats intoxiqués à l'hydrocarbonate de plomb, nous avons vu des noyaux géants remplis d'un volumineux nucléole. Cette réaction, que l'on pourrait dire compensatrice s'il était démontré que ces cellules puissent compenser la fonction des cellules voisines, est plutôt une réaction irritative comme celle que l'on observe dans tous les tissus quand l'atteinte pathologique est incomplète. Ainsi, la dégénérescence toxique n'est pas globale, elle frappe les moins résistantes des cellules; les autres s'hyperplasient. Cette asymétrie intervient toujours dans l'évolution expérimentale des cirrhoses: c'est sur elle que s'appuie la résistance de l'animal; elle est le témoin du degré suffisant de l'intoxication cirrhogène.

L'hyperplasie localisée paraportale, si importante chez l'homme où elle modèle l'annulation de la cirrhose, est difficile à obtenir ici. Cependant, au cours des intoxications les plus prolongées (un an et plus), alors que les régions centro-lobulaires tendent à s'atrophier et que la sclérose périportale progresse discrètement, certaines zones de parenchyme paraportal montrent des cellules jeunes, très volumineuses et modérément claires; leur chondriome est grêle, ramassé au centre de la cellule. C'est là un aspect qui rappelle de loin les aspects rencontrés en pathologie humaine. L'identité ne va pas plus loin et nous n'avons jamais observé (sauf chez le lapin) le réfolement des régions atrophiques ou scléreuses par des nodules parenchymateux, tel qu'on peut l'observer chez l'homme.



L'étude que nous avons faite des hépatites diffuses expérimentales se résume en quelques conclusions générales.

L'inflammation causée par les toxiques sur le parenchyme hépatique se traduit très précocement par des lésions parenchymateuses, cellulaires. Le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre et, vis-à-vis des substances toxiques tout comme au cours de la digestion, entre en jeu la fonction de suppléance de la zone sus-hépatique. On peut donc distinguer au cours de l'évolution des hépatites diffuses atrophiques expérimentales, une étape initiale périportale, une étape d'hyperergie lobulaire et de réticulose, une étape d'asymétrie lésionnelle.

Les variétés aiguë, subaiguë ou chronique de l'hépatite diffuse engendrées par l'intoxication sont fonctions, à la fois de la violence et de la dose du toxique, de la voie d'administration de celui-ci et aussi de la résistance de l'animal.

Les hépatites diffuses aiguës montrent des dégénérescences atrophiques centro-lobulaires qui rappellent l'atrophie jaune aiguë.

Les hépatites diffuses chroniques permettent d'étudier le caractère primitif et nécessaire des altérations épithéliales, le caractère cicatriciel de la sclérose. Le fonctionnement normal et pathologique du lobule hépatique permet de comprendre dans ces cas l'asymétrie lésionnelle et l'absence de régénération locale que vient suppléer imparfaitement une ébauche d'hypertrophie paraportale compensatrice.

Ces processus d'hépatite diffuse expérimentale sont les mêmes quel que soit l'agent causal. Ils passent toujours par les mêmes étapes initiales qui montrent les réactions inflammatoires élémentaires du lobule hépatique. *Il n'y a qu'un seul processus d'inflammation diffuse au niveau du foie*; mais, par son évolution, chaque cas diffère du cas voisin et *il existe de multiples aspects dégradés qui vont de l'hépatite atrophique aiguë à la cirrhose*. Cette notion expérimentale vient s'inscrire parallèlement à ce que nous enseigne la pathologie humaine.

LES HÉPATITES TOXI-INFECTIEUSES EN PATHOLOGIE HUMAINE (*Formes cytolytiques*)

Les données expérimentales ont leur utilité; mais les enseignements que donne l'étude de la pathologie humaine conservent une valeur bien plus grande. Nous nous sommes efforcé d'étudier, et les différentes étapes du processus d'hépatite diffuse et de cirrhose, et les caractères susceptibles de servir de base à un groupement anatomo-clinique des faits observés. Ici encore, nous avons éliminé les hépatites graisseuses et pigmentaires pour n'envisager que les formes « cytolytiques », les plus courantes.

Nous avons examiné un grand nombre de foies cirrhotiques recueillis pour la plupart au cours d'autopsies de malades dont l'exploration fonctionnelle la plus complète avait été pratiquée. Cependant, nous ne conserverons dans notre documentation anatomo-clinique qu'un petit nombre de cas où nous avons pu recueillir le foie avant toute cadavérisation. L'aspect évolué des lésions cirrhotiques étant souvent le même, il ne peut donner que des enseignements restreints.

Nous nous sommes surtout efforcé de recueillir des biopsies hépatiques qui nous ont montré des aspects lésionnels variés, à différents stades évolutifs. Ces aspects, que nous avons pu comparer parfois avec celui du foie à l'autopsie, nous ont permis d'étudier les stades précoces de l'hépatite diffuse atrophique et de la cirrhose et de les comparer avec les lésions obtenues expérimentalement. Les fragments de tissu hépatique ont été prélevés, au cours d'opérations nécessaires, sur la convexité du foie, le plus loin possible et de la vésicule et du bord antérieur. Souvent, le prélèvement a été fait au niveau des deux lobes. Jamais, du fait de ces biopsies, nous n'avons eu à déplorer le moindre incident postopératoire. Chaque cas a été étudié selon les mêmes techniques que les cas expérimentaux (cytologie, chondriome, graisses, réticuline). La valeur des renseignements donnés par cette méthode nous semble indéniable. Récemment, W. Enders comparait l'aspect du parenchyme hépatique à la périphérie et au centre de la glande : il concluait que l'examen d'un fragment prélevé près du bord antérieur ne permet pas de conclure à l'état général du foie et que la biopsie « ne saurait ni remplacer ni même compléter l'examen clinique ». Il est bien évident que les altérations scléreuses sont

fréquemment plus intenses sous la capsule de Glisson, et d'autre part, il n'est dans l'idée de personne de remplacer l'examen clinique par une biopsie du foie ! Cependant, exception faite pour certaines hépatites corticales, ces biopsies donnent le plus souvent une image assez exacte, peut-être un peu exagérée, des lésions du foie : elles nous ont été d'un grand secours pour l'étude des différents aspects des hépatites diffuses et des diverses transitions entre hépatite diffuse atrophique aiguë et cirrhose.

Notre documentation anatomo-clinique est très incomplète en ce qui concerne l'étiologie. Notre but sera surtout de schématiser les grands types d'affections cirrhogènes, de signaler les caractères anatomo-cliniques qui les différencient et permettent de les grouper en plusieurs catégories.

Nous laisserons de côté les hépatites diffuses graisseuses et les hépatites pigmentaires pour concentrer notre attention sur les hépatites diffuses cytolytiques dont les caractères dominants sont la dégénérescence homogène atrophique des cellules et la sclérose.

I

ÉTUDE DE QUELQUES VARIÉTÉS ANATOMO-CLINIQUES D'HÉPATITES CYTOLYTIQUES

L'étiologie des hépatites diffuses et des cirrhoses est encore actuellement très imparfaitement connue; d'autre part, les cirrhoses étant des processus tardifs, la clinique et l'anatomie pathologique n'y peuvent souvent découvrir de caractères spécifiquement étiologiques. Toute classification purement étiologique précise est donc encore actuellement impossible.

Cependant, pour des causes variables, les agents pathogènes peuvent réaliser diverses associations lésionnelles qui permettent d'isoler quelques groupes nosologiques assez particuliers. L'agent morbide peut frapper le foie soit isolément, soit en même temps que d'autres organes tels que l'intestin, la vésicule, le péritoine, la rate, le pancréas. L'étude de ces synergies organiques présente un intérêt considérable. Nous passerons rapidement sur les lésions histologiques de ces divers organes, afin de garder notre attention uniquement centrée sur la maladie du foie qui domine tous les autres troubles pathologiques : ceux-ci, cependant, nous seront des plus utiles pour la compréhension de l'origine, de la marche et de l'extension des divers processus anatomo-cliniques. Mais, si le mécanisme pathologique change suivant les groupes morbides, le processus hépatique est toujours identique. Nous étudierons les altérations hépa-

tiques dans quelques groupes morbides d'allure différente; nous verrons que, dans chaque groupe, on peut trouver toutes les variétés évolutives depuis l'atrophie jaune aiguë jusqu'à la cirrhose.

A. — Affections hépato-vésiculaires.

Les cholécystites chroniques lithiasiques et non lithiasiques sont communément considérées comme des affections intéressant essentiellement les voies biliaires extrahépatiques, et l'étude du parenchyme hépatique au cours de ces cholécystites est en partie négligé. Cependant, la participation du foie au cours des cholécystites a été signalée en clinique depuis longtemps par MM. Noël Fiessinger, Brulé, Abrami, à propos des ictères des coliques hépatiques; des études histologiques ont paru sous les noms de Graham, Mac Carty, Tietze et Winkler, Flint, Hary Hoster, Goldzieher et Collum. Récemment, à peu près en même temps que Camille Dreyfus, nous reprenions avec J. Caroli, puis avec F. Thiébaud et M. da Costa, l'étude des hépatites satellites des cholécystites chroniques, grâce à des biopsies du foie pratiquées au cours de cholécystectomies.

Tous nos cas, au nombre de quinze, nous ont révélé la constance de la participation du foie à l'inflammation, quelle que soit la modalité de l'atteinte vésiculaire. Nos constatations s'ajoutent donc à celles de Graham, de Mac Carty, de Flint et de Hoster. Ces notions s'appliquent évidemment aux cas où il existe des troubles cliniques de cholécystite. Dans ces cas, il existe constamment, accompagnant les lésions vésiculaires, des altérations d'hépatite. Cette hépatite satellite existe aussi bien au cours des cholécystites aiguës que des cholécystites chroniques et qu'il y ait, ou non, lithiase vésiculaire. Il semble donc qu'il faille renoncer à considérer les cholécystites comme des affections uniquement vésiculaires et qu'il soit préférable d'y voir un des éléments d'un ensemble plus vaste : « l'hépatocholécystite ».

Cette hépatite paracholécystique est sans doute responsable d'une partie des symptômes morbides : les formes corticales semblent être un facteur de symptomatologie douloureuse, à côté ou en l'absence de troubles vésiculaires; les formes diffuses expliquent certains troubles digestifs et surtout les poussées d'ictère hépatolytique grave ou bénin. Il semble qu'il serait bon de tenir compte de leur existence dans les indications opératoires et dans la préparation des malades. Dans certaines formes légères, l'affection pourrait, sans doute, rester, à moins d'aggravation, l'apanage du traitement médical. Les cholécystites graves, surtout lithiasiques, à l'inverse, causes de tant de complications, foyers de réensemencements microbiens, ne sauraient être soustraites à la chirurgie; mais l'existence

de l'hépatite latente indique la nécessité de préparer ces malades à l'intervention en les considérant comme des hépatiques. Enfin, dans la genèse des troubles observés dans les suites de la cholécystectomie, nous pensons que, à côté de la lithiasie intrahépatique, des adhérences, de la pancréatite, si souvent invoquées en pareil cas, il faut faire une place aux lésions résiduelles d'une hépatite qui continue à évoluer, au moins pendant un certain temps, pour son propre compte.

ETIOLOGIE-PATHOGENIE. — Il n'existe aucun rapport entre la gravité des lésions vésiculaires et l'intensité des désordres cellulaires constatés dans le foie. Dans cinq de nos cas, il y a sensiblement atteinte égale de la vésicule et du foie; dans deux cas les altérations vésiculaires prennent nettement le pas sur celles du foie; mais, dans toutes les autres observations (huit cas), les altérations hépatiques l'emportent de beaucoup sur les lésions vésiculaires. De semblables constatations ont été déjà faites par Flint : cet auteur signale que, « dans la moitié des cas, la vésicule était légèrement enflammée et le foie gravement atteint...; de telle sorte qu'on arrive à penser, dans certain cas, à la nature primitive de l'hépatite ». Comme Flint, comme Brulé, nous ne pensons pas que l'hépatite soit la conséquence de la cholécystite : ces deux lésions coexistent, liées qu'elles sont à une cause commune. Ainsi se pose la question si controversée de l'étiologie et de la pathogénie des hépato-cholécystites.

Les travaux récents concernant la bactériologie et la pathogénie des cholécystites ont montré la grande variabilité des germes pathogènes. Le plus fréquemment incriminé dans les cholécystites lithiasiques est le colibacille. En ce qui concerne les cholécystites non lithiasiques, staphylocoque, streptocoque semblent plus fréquents. La distinction entre les deux variétés, au point de vue étiologique, ne saurait cependant être absolue.

Les cholécystites non lithiasiques récentes offrent un matériel de recherche pathogénique plus facile que les cas de lithiasie biliaire ancienne. En ce qui concerne la voie d'abord des germes pathogènes, la théorie de l'infection par voie ascendante nous paraît peu satisfaisante. Il semble bien que les microbes atteignent le système hépatobiliaire par voie hémotogène, soit par la grande circulation, soit par le système porte. Cependant, le point de départ initial de l'infection est encore apprécié différemment suivant les auteurs; il nous semble que, sur ce sujet, il faille être éclectique, et que, suivant les cas, chaque théorie puisse trouver des faits confirmatifs.

Pour Rosenow, pour Wilkie, dans les cholécystites non lithiasiques, les agents microbiens les plus fréquemment rencontrés seraient des streptocoques à points de départ multiples qui se localiseraient sur la vésicule

par suite d'une sorte de tropisme hépato-vésiculaire (focal infection). Ces auteurs montrent que l'isolement des microbes, à partir de la paroi vésiculaire débarrassée de sa muqueuse, ou à partir du ganglion cystique, se fait beaucoup plus facilement que par la culture de la bile ou de la paroi entière. Des faits récents d'hépatocholécystites au cours de la scarlatine, publiés par Schottmüller et par Fahr, semblent ressortir d'un mécanisme comparable.

MM. Brulé et Garban ont, à l'inverse, insisté sur le fait que les cholé-



FIG. 11. — Obs. I. — Cholécystite au début, au cours d'une infection générale (trichrome : Masson).

Inflammation aiguë initiale :
œdème, congestion, margination des polynucléaires.

cystites simples, non lithiasiques, sont le plus souvent d'origine intestinale. Elles réaliseraient ainsi, dans certains cas, un véritable syndrome entéro-hépatique dans lequel ils ont montré la coexistence clinique d'une part de la cholécystite, d'autre part de « poussées de congestion hépatique » et d'ictères transitoires. Nous avons eu l'occasion d'observer un cas dont les caractères semblent corroborer cette opinion (obs. I).

Il s'agissait d'une malade dans l'histoire clinique de laquelle on peut schématiquement distinguer trois phases successives. Au cours d'une première phase d'infection à point de départ intestinal, nous voyons une

malade, constipée habituelle, présenter brusquement des douleurs diffuses, des nausées, des vomissements, de la fièvre; un médecin porte le diag-



FIG. 12. — Obs. I. — Hépatite diffuse aiguë initiale accompagnant les lésions vésiculaires précédentes (mitochondries : Regaud).

Autour de l'espace porte, nombreuses cellules en dégénérescence homogène atrophique (a) ; les autres cellules sont intensément « clarifiées » (b).

nostic d'entéro-colite. Puis, apparaissent de nouveaux symptômes qui témoignent d'une diffusion de l'infection; il s'agit de signes toxi-infectieux évoluant par poussées qui durent chacune trois jours. Chaque

poussée est annoncée par des frissons avec clochers thermiques et sueurs; le lendemain apparaissent des éléments cutanés polymorphes, douloureux; le troisième jour, l'éruption pâlit et s'éteint. Enfin, au bout d'une dizaine de jours, l'infection paraît se localiser à la région hépatovésiculaire sous forme de crises de coliques hépatiques avec signes de cholécystite. Après l'intervention, l'examen histologique montre une infection aiguë légère de la vésicule à un stade tout initial : œdème, congestion capillaire et margination des polynucléaires; c'est une cholécystite surprise dès sa constitution (fig. 11). Une biopsie du foie décele une hépatite diffuse aiguë, légère, de date récente, dont les altérations suffisent à expliquer quelques troubles fonctionnels mis en évidence par l'exploration du foie avant l'intervention (hyperbilirubinémie : I. B. P., 2,4; mauvaise élimination du rose Bengale : 4), en l'absence de toute lésion canaliculaire (fig. 12).

Dans ce cas, le peu d'ancienneté des lésions de la vésicule ne permet pas de penser que l'hépatite puisse leur être secondaire. D'autre part, l'histoire clinique nous autorise à reconnaître, dans une infection intestinale, secondairement généralisée, le point de départ de l'atteinte hépatobiliaire; elle rappelle ainsi le syndrome entéro-hépatique de Brulé et Garban.

VARIÉTÉS ANATOMO-CLINIQUES. — Lorsqu'il existe, cliniquement, des signes d'une affection biliaire évolutive, ensemble de signes que l'on désigne couramment sous le terme de « syndrome de cholécystite aiguë ou chronique », l'examen histologique montre, en même temps que les altérations de cholécystite, lithiasique ou non, l'existence d'une hépatite diffuse généralisée et également répartie dans tout le parenchyme.

Cette hépatite diffuse peut être aiguë, subaiguë ou chronique, en concordance intime avec l'allure aiguë, subaiguë ou chronique des troubles cliniques observés; ceci montre bien l'importance de cette lésion hépatique trop longtemps négligée. Tous les troubles cliniques et fonctionnels semblent en partie imputables à l'hépatite diffuse autant qu'à la cholécystite. Dans certains cas, l'inflammation vésiculaire prédomine et conditionne des complications particulières (empyème, perforation, migration calculeuse, calcul du cholédoque). Dans d'autres cas, il semble que la cholécystite forme une lésion de fond, évoluant d'une façon torpide, progressive; à l'inverse, l'hépatite apparaît plus active, et plus grave aussi, dans ses conséquences possibles. Elle peut d'ailleurs être décelée sans le secours de l'histologie pour peu qu'on pense à la rechercher. Dans ces cas, la tuméfaction douloureuse du foie est particulièrement nette. Graham signale cette hépatomégalie dans 87 % de ses observations. Par ailleurs, Flint a étudié les rapports entre les épreuves

fonctionnelles d'insuffisance hépatique et l'atteinte histologique du foie ; il y aurait, selon lui, parallélisme entre celle-ci d'une part et, d'autre part, l'hyperbilirubinémie et les troubles d'hyperglycémie provoqués par l'ingestion de lévulose.

Les divers aspects de l'hépatite diffuse que nous avons observés semblent ne différer que par leur intensité plus ou moins grande : on peut établir en quelque sorte une parenté entre les modifications les plus bénignes et les désordres les plus graves.

On saisit l'intérêt qu'il y a, croyons-nous, à connaître l'existence de ces altérations hépatiques. Leur recherche a eu, en outre, l'avantage considérable de nous montrer toutes les variétés d'hépatite diffuse, et ceci sur des prélèvements biopsiques préparés suivant les techniques les plus minutieuses, d'où l'intérêt théorique de l'étude histo-pathologique de ces cas, pour la compréhension des étapes de l'inflammation diffuse du foie et de ses variétés. Dans les formes bénignes et récentes, le tableau lésionnel est semblable à celui des hépatites expérimentales les plus prolongées ; dans les formes chroniques et anciennes, on peut entrevoir l'amorce d'une hépatite cirrhotique. Cette variété d'hépatite nous permet donc de mesurer la distance qui sépare les aspects que nous obtenons expérimentalement et ceux que nous offre l'anatomie-pathologique des cirrhoses du foie ; elle permet de comprendre l'évolution courante des unes aux autres.

1° Les hépatites aiguës paracholécystiques. — Souvent la cholécystite, intense ou légère, lithiasique ou non, est peu évolutive : les signes cliniques aigus semblent bien devoir être rapportés aux altérations hépatiques aiguës. Le tableau clinique est dominé par les troubles digestifs et ceux de l'état général ; mais, surtout, l'histoire de ces malades est émaillée de poussées aiguës : soit poussées de « congestion hépatique » avec fièvre et douleur, soit poussées d'*ictère fébrile*.

Lorsqu'au moment de l'intervention, le malade était en poussée aiguë, l'aspect anatomo-pathologique est celui d'une hépatite diffuse aiguë ; lorsqu'il y avait ictère, on note l'existence de dilatation des canalicules biliaires, d'effraction.

Hépatite diffuse aiguë sans ictère. — Une de nos malades (obs. II) avait présenté à plusieurs reprises des poussées d'ictère fébrile. Elle fut opérée en dehors de tout ictère, immédiatement après une crise hépatomégalique, avec fièvre pseudopalustre. Toutes les cellules de tous les lobules sont anormalement claires ; elles ont l'aspect typique de la clarification avec margination des mitochondries et compriment les sinusoides (fig. 13). Les lésions maxima siègent au centre des lobules : là, les cellules sont en dégénérescence graisseuse avec pycnose nucléaire, disparition

ou diminution du chondriome, sans dissociation ictérique de la travée (fig. 14).

Hépatite ictérigène bénigne. — Les premiers, Noël Fiessinger, M. Brulé, Abrami, ont incriminé l'hépatite dans la genèse des ictères bénins des coliques hépatiques. Les altérations observées, lorsque la biopsie a été prélevée en période ictérique, sont assez semblables aux précédentes : les lésions de l'ictère s'y surajoutent simplement.

La caractéristique de ces hépatites ictérigènes est d'avoir une manifes-

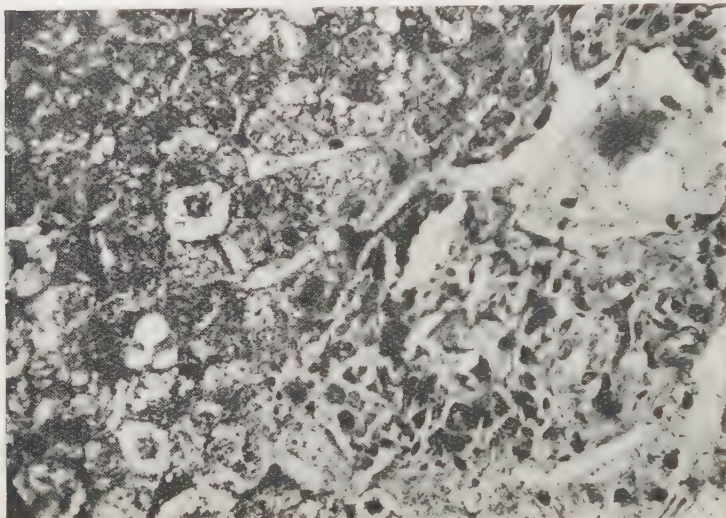


FIG. 13. — Obs. II. — Hépatite diffuse aiguë avec accès fébriles pseudo-palustres au cours d'une lithiase vésiculaire. Périphérie d'un espace porte (mitochondries : Regaud). Gr. : 390/1.

Légère sclérose périportale ; réaction histiocytaire interstitielle de l'espace porte. Quelques cellules périportales sont homogénéisées ; les autres sont « clarifiées » et compriment les sinusoides.

tation clinique évidente et de créer, par cela même, de grosses difficultés de diagnostic. Chez ces malades, atteints de cholécystite lithiasique ou non, se produisent des accidents par poussées successives et rapprochées. Chaque poussée comporte un accès de fièvre plus ou moins violent, des douleurs aiguës à type de coliques hépatiques irradiant dans les épaules. L'ictère complète cette symptomatologie. Son intensité est souvent légère ; il se manifeste surtout par la coloration jaune des conjonctives et une cholorie qui persiste durant quelques jours ; parfois il est plus intense et

généralisé. Ces symptômes se reproduisent à intervalles rapprochés ; le diagnostic qui vient à l'esprit est celui de l'ictère par rétention fruste du calcul du cystique ou de la lithiase dissimulée du cholédoque (Chiray et Degos). En fait, l'intervention montre qu'il n'existe aucune obstruction cholédocienne : la voie principale n'est ni enflammée, ni dilatée. La biopsie permet de discerner, dans l'hépatite, la raison même de cet ictère qui est en général bénin et guérit en quelques semaines, parfois plus lentement.

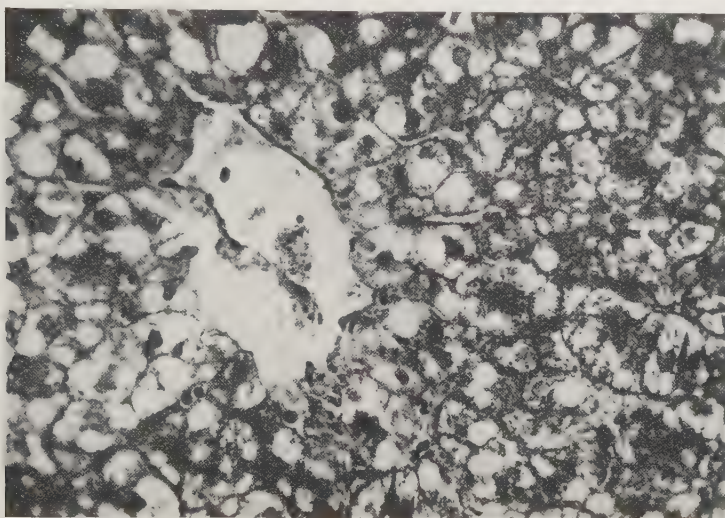


FIG. 14. — Obs. II. — Hépatite diffuse aiguë avec accès fébriles pseudo-palustres au cours d'une lithiase vésiculaire. Région centrolobulaire (mitochondries : Regaud). Gr. : 390/1.

En outre de la clarification généralisée, on note la surcharge graisseuse de cellules qui bordent la veine sus-hépatique.

Nous avons pu prélever une biopsie au cours d'une opération pratiquée en plein ictère. Les lésions histologiques sont celles d'une hépatite diffuse aiguë ou subaiguë : clarification cellulaire intense périportale et médiolobulaire avec tuméfaction des cellules de Kuppfer. Dans la zone centrolobulaire, les cellules hépatiques présentent des altérations atteignant toute leur intensité au voisinage même de la veine sus-hépatique. En ce point, dans tous les lobules, existent de petits foyers de nécrose très peu étendus. Les limites des cellules hépatiques ne sont plus visibles, les protoplasmas sont amalgamés et souvent déchiquetés. Sur ce fond se

détachent les noyaux pycnotiques. A la périphérie de ces petits foyers dégénératifs existent quelques cellules en pleine dégénérescence homogène atrophique. C'est dans cette zone que l'on peut observer les divers stades de la dégénérescence autolytique des cellules dont nous avons décrit l'aspect évolué (fig. 15). Certains éléments se tuméfient, deviennent clairs, atteignent le double de leur diamètre normal et même davantage. Les plus volumineux comblent les sinus adjacents et font dévier sous leur

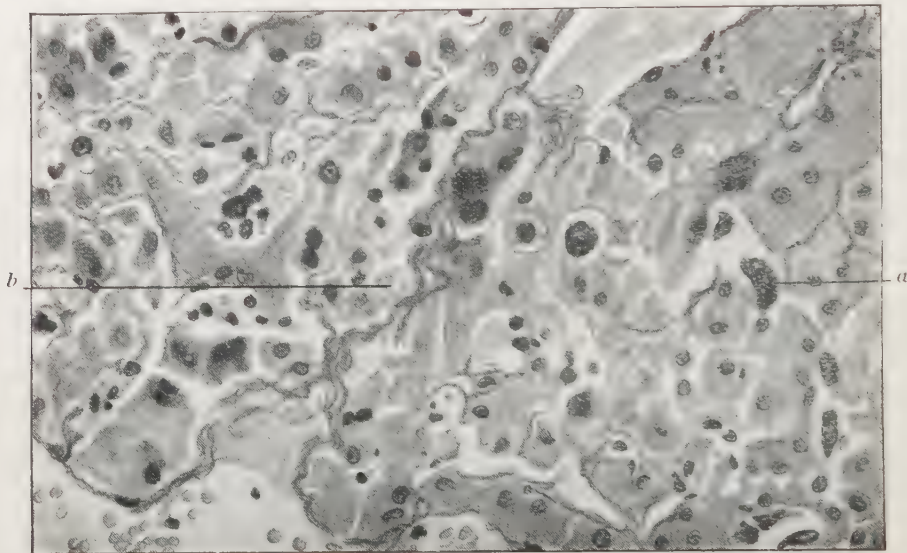


FIG. 15. — Obs. III. — *Hépatite diffuse ictérique bénigne.*
au cours d'une cholécystite lithiasique (trichrome, vert lumière).

Autour d'une veine centrolobulaire, on remarque des altérations cellulaires « d'atrophie jaune aiguë en miniature ». Les cellules de Kupffer sont gorgées de pigment biliaire (a); les cellules hépatiques montrent des « infarctus biliaires ». Leurs altérations amènent la dissociation trabéculaire et la communication canaliculo-interstitielle (b).

poussée les travées voisines. Leur chondriome est rare et grêle. A côté d'eux, on en voit dont le protoplasma perd ses limites, devient trouble et se laisse facilement déchirer à la coupe. Ainsi on assiste, au centre des lobules, à la dégénérescence autolytique qui va de la tuméfaction claire très intense à la nécrose complète réalisant l'effraction, la rupture trabéculaire. Dans cette zone, soit dans les cellules hépatiques, soit dans les cellules de Kupffer volumineuses, sont disséminées de fins corpus-

cules biliaires. Dans l'ensemble, le contraste est net entre l'état du territoire périportal au niveau duquel ne se reconnaît qu'une hépatite diffuse avec congestion et réaction endothéliale marquée et l'aspect du centrolobule où s'observent les lésions d'une atrophie jaune aiguë en miniature avec communication canaliculo-interstitielle. Cet aspect lésionnel ne nous est pas tout à fait inconnu. Il est identique à celui qu'ont décrit Klemperer, Kilian et Heyd dans les nécroses cellulaires d'une observation d'ictère infectieux bénin primitif. Dans les deux cas, il est impossible de différencier les deux lésions par leur siège, par leur nature ou par leur étendue.

Ainsi, des poussées d'hépatite inflammatoire et dégénérative peuvent simuler cliniquement la lithias cholédocienne dans sa forme fruste.

Hépatites ictérigènes graves. — Les ictères bénins sont de beaucoup les plus fréquents au cours des cholécystites. Cependant, il existe des ictères graves dans lesquels les altérations hépatiques réalisent une véritable atrophie centrolobulaire du foie. Ces ictères graves constituent une complication redoutable de la lithias. Ils ont été signalés par le professeur Carnot, par MM. Bernard et J. Caroli, P. Harvier et J. Caroli. A l'opposé de ce qui se passe dans les cas bénins, où les signes de rétention biliaire sont fugaces et légers, l'ictère est ici intense et tenace; les lésions anatomiques, toujours centrolobulaires, sont beaucoup plus étendues. Du tissu hépatique, il ne persiste que des tronçons de travée qui rayonnent autour des espaces portes. Il s'agit de véritables atrophies jaunes aiguës du foie. L'étude histologique que nous avons faite du cas de MM. Harvier et Caroli nous a montré qu'à l'inverse de ce qui se passe dans la maladie de Rokitsansky, la réticuline n'est pas conservée au centre du lobule; bien au contraire, sur les imprégnations argentiques, les fibrilles sont rares, grêles et désorganisées.

2° Les hépatites subaiguës paracholécystiques. — Les formes d'hépatites diffuses subaiguës sont très voisines des hépatites aiguës ictérigènes: entre les unes et les autres, il n'existe qu'une différence de degré. Dans les hépatites diffuses subaiguës, dites « latentes », les antécédents des malades comportent des poussées d'ictère qui avaient à peu près disparu au moment de l'intervention. Bien mieux, la réaction de Hijmans van den Berg montre, en général, un taux de bilirubinémie supérieur à la normale: ces hépatites diffuses pourraient donc être considérées comme des hépatites ictérigènes latentes. Ici encore, les rapports entre les altérations vésiculaires et hépatiques sont des plus variables.

Dans certaines formes légères, torpides, même évoluant depuis assez longtemps, les lésions de la vésicule sont minimales, parfois nulles; à l'inverse, la biopsie hépatique montre des altérations du même type que

celles de l'observation I dont nous avons déjà parlé à propos de la pathogénie de ces hépato-cholécystites. Il en était ainsi chez une malade de trente-cinq ans qui présentait pendant deux ans des douleurs dans l'hypochondre droit avec troubles digestifs. Après intervention, la vésicule apparaît à peine touchée; le foie présente des altérations discrètes d'hépa-

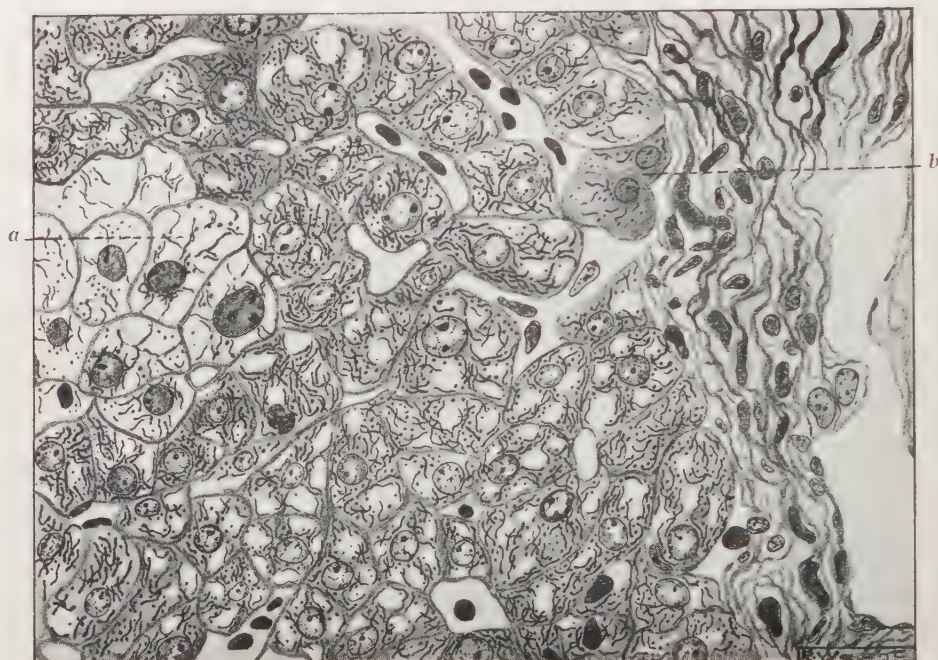


FIG. 16. — Obs. IV. — Hépatite diffuse subaiguë associée à des lésions minimes de la vésicule. Périphérie d'un espace porte (mitochondries : Regaud).

a) Plusieurs cellules « clarifiées », avec margination du chondriome et lésions nucléaires. Les sinusoides aplatis sont invisibles.

b) En bordure de l'espace porte, deux cellules en dégénérescence homogène atrophique.

tite diffuse : clarification généralisée des cellules de tous les lobules; autour des espaces portes et des espaces sus-hépatiques existe une collerette de cellules soit intensément clarifiées, soit sombres en homogénéisation atrophique avec pycnose. Quelques cellules de Kupffer sont turgescentes. Cette hépatite est légère, mais diffuse et généralisée (fig. 16 et 17). Elles réalisent exactement ce que l'on observe dans certaines

intoxications conduites avec prudence et prolongées; un gonflement général des cellules hépatiques, des lésions atrophiques homogènes aux deux pôles du lobule. Cette observation a l'avantage de nous montrer l'hépatite diffuse comme substratum anatomique de troubles fonctionnels assez bâtarde et, à tort, attribués à une inflammation vésiculaire. Ces troubles

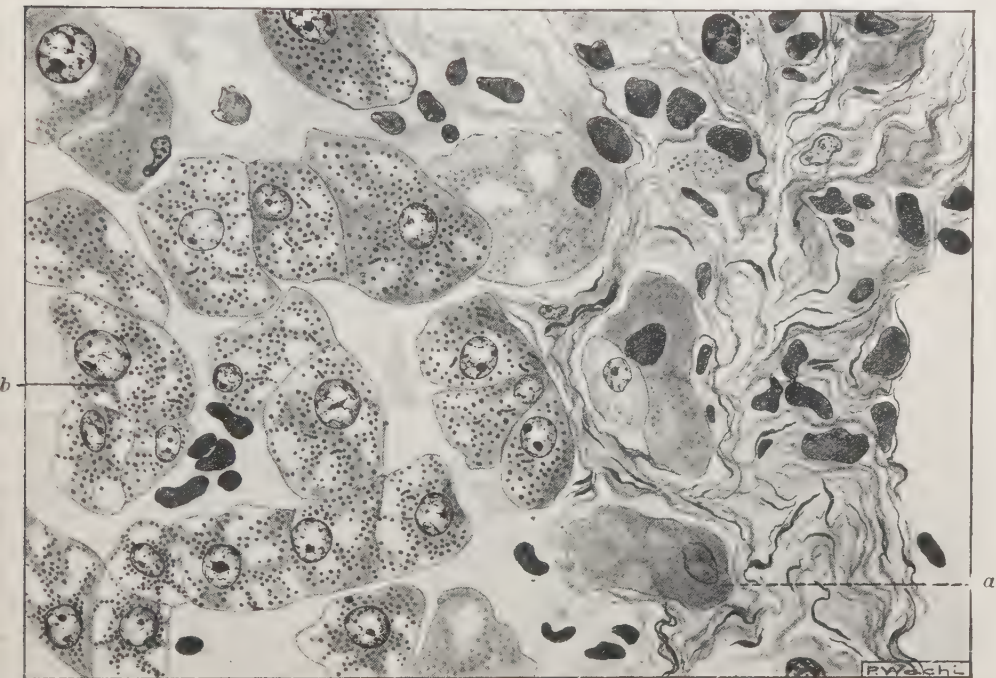


FIG. 17. — Obs. IV. — Hépatite diffuse subaiguë associée à des lésions minimes de la vésicule. Région centrolobulaire (mitochondries : Regaud).

a) En bordure de la veine sus-hépatique, de nombreuses dégénérescences homogènes atrophiques avec mitochondriolyse et pycnose nucléaire.

b) Quelques cellules hyperplasiques avec noyaux volumineux s'observent au voisinage de la lésion.

sont assez voisins de ceux décrits par Naunyn, puis Umber, sous le nom de « cholangitis lenta », de cholangie (affection d'origine septicémique, avec fièvre, leucocytose sanguine, troubles digestifs, subictère parfois). Les lésions causales, disent les auteurs allemands, seraient des lésions minimes des canaux biliaires intrahépatiques. Dans notre cas, il existe bien, comme dans toutes les hépatites, quelques infiltrations mononucléées

de l'espace porte improprement appelées « péricholangitiques » ; cependant, la lésion fondamentale, ici, est une hépatite diffuse fruste qui peut être facilement démontrée par les colorations cytologiques fines et par les techniques mitochondriales.

Les formes plus sérieuses nous montrent l'évolution normale de ces altérations hépatiques. C'est à partir de ce stade que l'étude de ce maté-

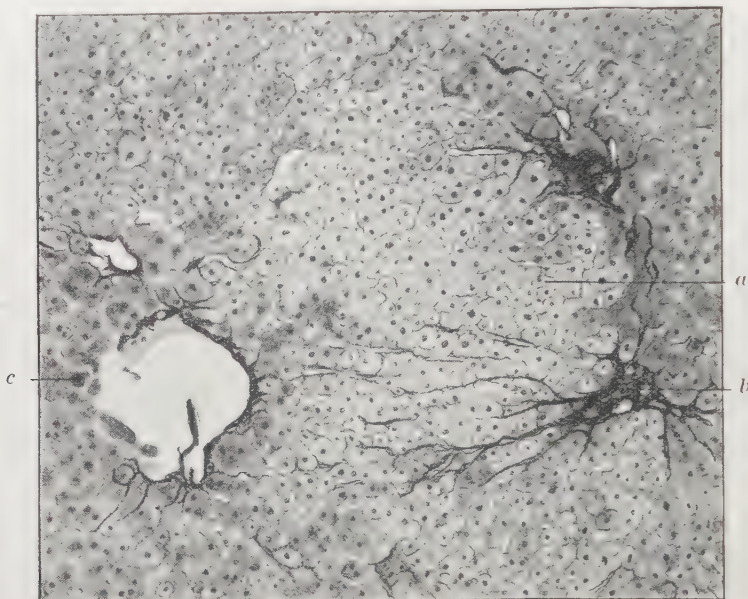


FIG. 18. — Obs. V. — Hépatite diffuse subaiguë au cours d'une cholécystite lithiasique chronique (bleu de Masson).

a) Toutes les cellules sont « clarifiées » et, par leur volume, compriment les sinusoides.

b) L'espace porte est déjà fortement scléreux et envoie dans le lobule des expansions de « réticulose ». Les cellules qui bordent l'espace porte sont en dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau.

c) Autour de la veine sus-hépatique, lésions importantes de dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau.

riel de pathologie humaine prend un intérêt pour la compréhension de la pathogénie des cirrloses; grâce à lui, la jonction est en effet parfaite entre les hépatites expérimentales et les cirrloses humaines. Une de nos malades, âgée de trente et un ans, présenta, durant un an environ, plusieurs crises de coliques hépatiques avec fièvre et suivies de subictère. La vésicule est scléro-atrophique, lithiasique et exclue. Sur les fragments

de parenchyme hépatique prélevés s'observent des lésions intenses et étendues d'hépatite diffuse subaiguë; le tissu scléreux est déjà important; il s'est manifestement développé au contact des altérations cellulaires importantes (fig. 18). Les lésions des espaces portes sont constantes et généralisées; elles montrent deux modifications frappantes: l'infiltration leucocytaire et l'augmentation du tissu collagène. Le tissu conjonctif portal est infiltré de mononucléaires qui sont disséminés ou bien réunis en amas; parfois ils entourent les vaisseaux ou les canaux biliaires, constituant ainsi une péricholangite; les canaux biliaires nous ont paru remarquablement intacts et ne montrent pas d'altération épithéliale, encore moins de desquamation en masse ou de suppuration intracaniculaire. Cette infiltration lymphocytaire péricanaliculaire, qu'il faut rapprocher des infiltrations de la capsule de Glisson, s'explique par la situation anatomique du tissu lymphatique; il s'agit dans les deux cas d'une réaction lymphatique particulièrement intense et localisée soit aux espaces portes, soit particulièrement au tissu capsulaire. Cette inflammation lymphoïde ne va jamais sans une réaction conjonctive, plus ou moins avancée suivant les cas. Le tissu conjonctif portal est particulièrement dense autour des conduits biliaires. A la périphérie de l'espace, il se continue insensiblement avec les pointes extensives de la réticulose, qui s'observe souvent généralisée à tout le lobule. Les altérations du parenchyme lobulaire sont en tous points semblables à celles qu'on observe dans n'importe quelle hépatite. La tuméfaction des cellules de Kuppfer est manifeste. Les sinusoides contiennent souvent des polynucléaires. Les altérations des travées épithéliales, que mettent en évidence d'une façon particulièrement nette les techniques mitochondriales, sont primordiales. D'une façon générale, toutes les cellules lobulaires sont atteintes de clarification avec margination du chondriome. Des lésions plus accentuées de dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau, s'observent surtout aux deux pôles du lobule. Malgré ces lésions importantes, dans les cas où l'ictère manquait au moment de l'opération, l'ordination trabéculaire est parfaitement conservée; il n'y a pas de dislocation de la travée, pas de communication canaliculo-interstitielle. En résumé, il existe, avant tout, des altérations d'hépatite diffuse subaiguë avec réaction secondaire lympho-scléreuse portale et sous-capsulaire.

3° Les hépatites chroniques paracholécystiques. — Dans certains cas, l'évolution lente et torpide des troubles entraîne des modifications histologiques chroniques. Parfois ces lésions prédominent sous la capsule de Glisson, réalisant une hépatite chronique corticale; mais il est possible que l'inflammation continue son évolution dans tout le parenchyme hépatique, réalisant une hépatite chronique diffuse.

L'hépatite corticale nous a paru être la plus fréquente. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une périhépatite, mais d'une hépatite corticale avec participation inflammatoire de la capsule de Glisson. Dans une de nos observations (obs. VI), la capsule de Glisson est considérablement épaissie et enflammée; entre les couches fibroïdes qui la constituent sont parsemés des polynucléaires et des histiocytes; elle envoie profondément

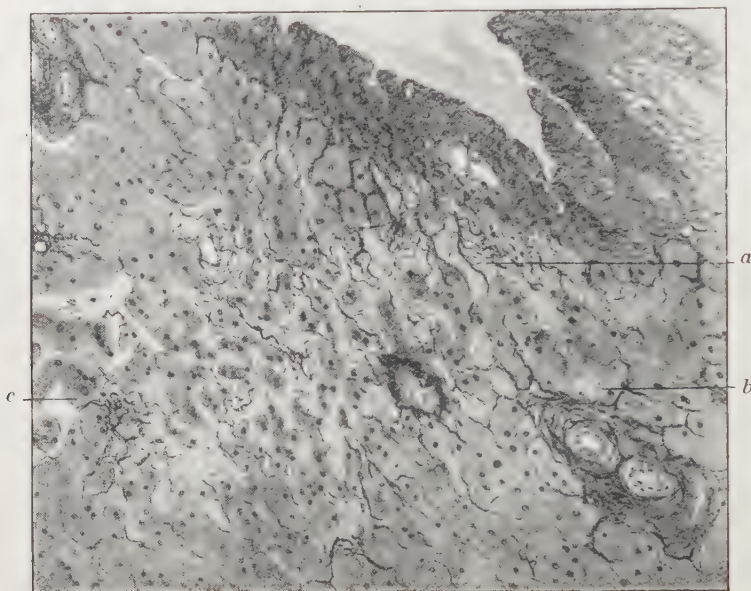


FIG. 19. — Obs. VI. — Hépatite corticale accompagnant une cholécystite lithiasique. Lésions sous-capsulaires (trichrome, vert lumière).

On remarquera l'inflammation capsulaire et sous-capsulaire d'où part, vers la profondeur, une travée d'hépatite atrophique hémorragique (a). Réticulose intense (c). Déjà légère réaction hyperplasique nodulaire paraportale (b).

des expansions fibreuses qui dissocient, isolent les cellules hépatiques et se densifient souvent en sclérose élastigène. C'est sous cette capsule que les lésions d'hépatite corticale sont à leur maximum; à ce niveau, on voit soit une importante couche de globules rouges réalisant une hépatite hémorragique superficielle, soit une couche uniforme de cellules mononucléées qui donne l'impression d'un tissu lacunaire en réaction inflammatoire; en outre, de nombreux nodules fibreux, accolés à la capsule, contiennent des canaux sanguins et biliaires et semblent les vestiges de

plages lobulaires antérieurement détruites. De la région capsulaire et sous-capsulaire enflammée partent des travées d'hépatite hémorragique qui mutilent les lobules périphériques, se dirigent vers la profondeur de la glande et croisent parfois dans leur trajet une légère pointe d'extension fibreuse périportale ou une veine centrolobulaire (fig. 19). A leur niveau, les cellules hépatiques sont parfois atteintes de clarification intense, avec un protoplasma volumineux creusé de logettes claires entre lesquelles les mitochondries, marginées, sont très grêles; ces cellules compriment alors les sinus sanguins. Plus souvent, elles sont en dégénérescence atrophique, avec pycnose nucléaire; la travée hépatique est rompue et dissociée; le réseau de réticuline est segmenté et ses fragments épars s'épaississent; des globules rouges, quelques cellules de Kupffer libérées tapissent tous les vides laissés par l'atrophie tissulaire. Toutes ces lésions décroissent en intensité et finissent par disparaître assez vite en profondeur.

Dans un autre cas, véritable cirrhose périhépatogène selon le terme employé par Gilbert (obs. VII), les lésions d'hépatite sont du même type que dans la première observation (fig. 20); cependant, elles sont infiniment plus intenses, plus scléreuses et réalisent localement sous la capsule, tous les aspects de la formation des cirrhoses : sclérose périportale insulaire, sclérose en bandes sus-hépatiques, nodules d'hyperplasie cellulaire paraportale qui refoulent les régions voisines, modelant ainsi l'annulation et la modification de structure du foie avant même la cicatrisation des lésions. Rapidement, vers la profondeur, le remaniement structural du foie s'atténue et disparaît comme le faisaient les lésions subaiguës dans le cas précédent.

Ces lésions, bien que maxima en superficie, ne nous semblent pas devoir être interprétées comme une périviscérite juxtavésiculaire ayant atteint le foie par voie externe : la réaction inflammatoire que l'on observe sur les coupes est exclusivement sous-péritonéale et ne s'accompagne pas d'exsudat. L'hypothèse d'une contamination lymphatique rétrograde, partie de la vésicule, semble également peu acceptable. Nous pensons qu'il est plus vraisemblable de considérer ces hépatites corticales comme un aspect tardif, stabilisé, régressif, de poussées d'hépatite plus diffuses et qui n'auraient laissé de séquelles profondes que sous la capsule de Glisson. Cette réaction corticale s'explique aisément par le rôle important que joue l'appareil lymphatique glissonien dans les réactions inflammatoires du foie. Elle est l'équivalent des réactions pulmonaires sous-pleurales, si fréquentes, qui peuvent être, aussi, prédominantes bien que le reste du parenchyme ne soit pas complètement intact. Elle peut, localement, évoluer en cirrhose. C'est au point de vue de la pathogénèse des cirrhoses annulaires que ces aspects sont intéressants. Ils sont rigoureux-

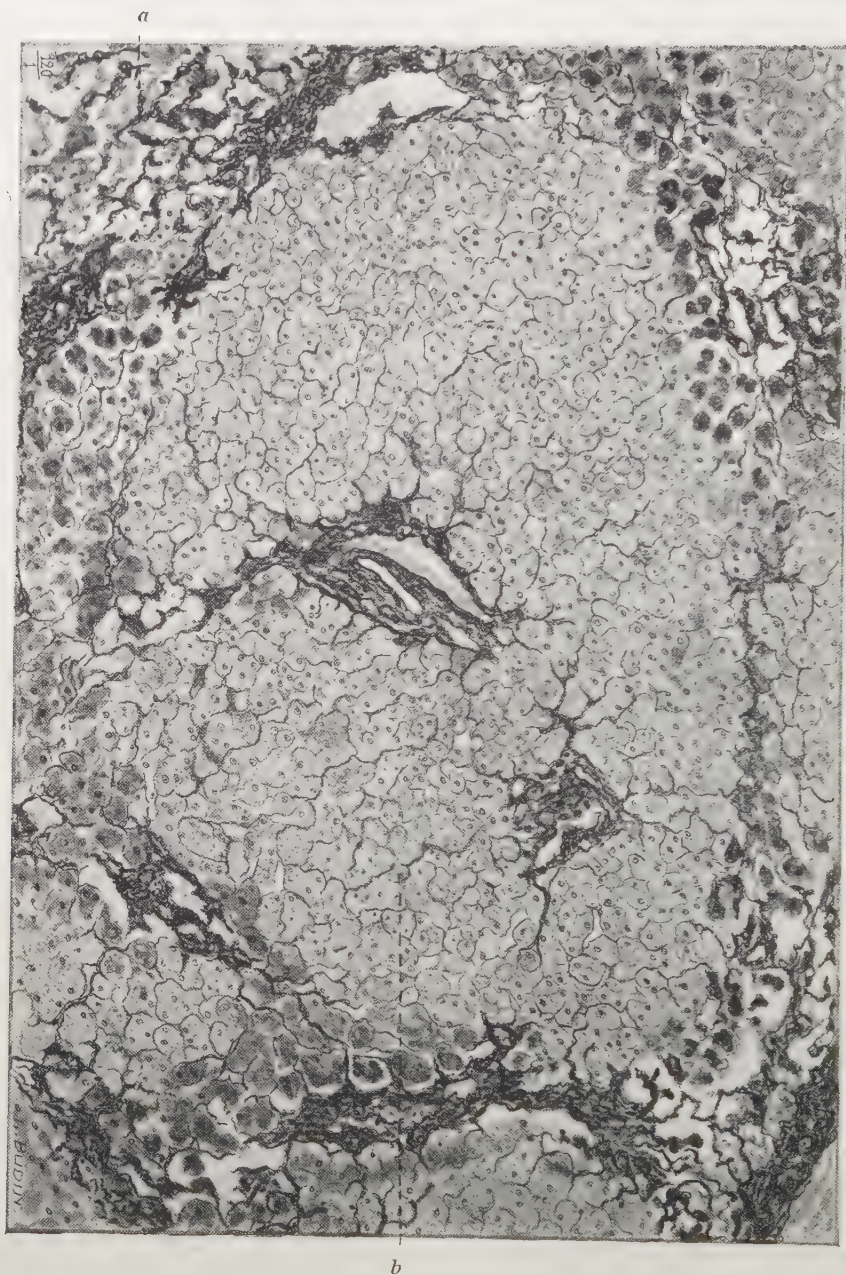


FIG. 20. — Obs. VII. — Hépatite corticale accompagnant une cholécystite lithiasique. Remaniement cirrhotique du parenchyme cortical (bleu de Masson).

Lésions d'atrophie centrolobulaires avec homogénéisations, réticulose, infiltrations de globules rouges (a). Au centre, autour d'un espace porte, réaction hypertrophique nodulaire (b) qui annule déjà les lésions.

sement identiques à ce que l'on voit dans les cirrhoses alcooliques : la sclérose périportale, la clarification généralisée lobulaire, les atrophies inflammatoires multipolaires aiguës ou sclérosées, l'hypertrophie compensatrice paraportale, tout peut s'observer à des stades différents de l'évolution cirrhogène.

L'hépatite diffuse chronique peut s'observer. Elle nous a montré les aspects initiaux d'une cirrhose annulaire diffuse dans un cas de lithiasie

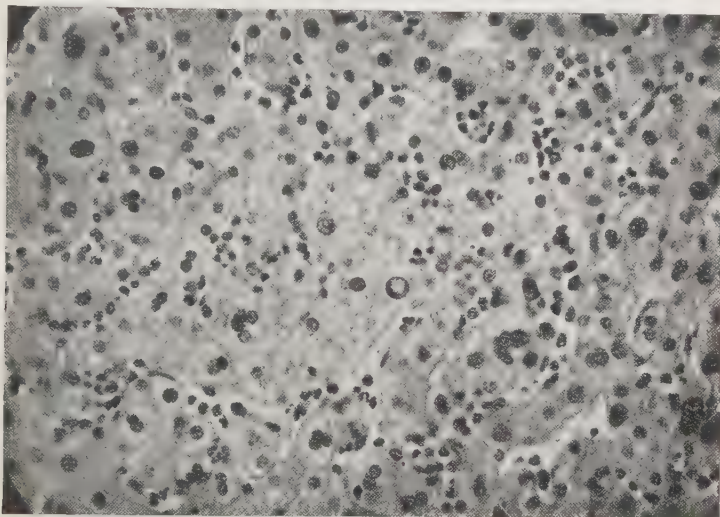


FIG. 21. — Obs. IX. — *Hépatite diffuse chronique ictérigène et diabète accompagnant une cholécystite lithiasique* (obs. Harvier et Caroli). Région centrolobulaire (trichrome, vert lumière). Gr. : 300/1.

On note l'aspect volumineux et clair des cellules hépatiques qui contiennent des particules de pigment biliaire. Dans les sinus, étroits, cellules de Kupffer tuméfiées, proliférées et quelques polynucléaires.

vésiculaire, avec ictères répétés et diabète, publié récemment par MM. Harvier et Caroli et dont nous avons pratiqué l'examen histologique (obs. IX). Les espaces portes sont fortement scléreux ; des altérations inflammatoires atrophiques centrolobulaires en voie de sclérose rejoignent, par endroits, les pointes d'extension scléreuse périportales ; l'hypertrophie réactionnelle nodulaire paraportale, déjà importante, contribue à annuler les tissus cicatriciels (fig. 21 et 22). Si donc, l'évolution cirrhotique de ces hépatites diffuses paracholécystiques est rare, il semble cependant que cette éventualité soit possible.

En résumé, les hépatites qui accompagnent les cholécystites chroniques peuvent être, grâce à des biopsies, saisies sous leurs différentes variétés anatomo-cliniques, aiguës, subaiguës ou chroniques.

Cette participation parenchymateuse qui s'associe à l'inflammation vési-

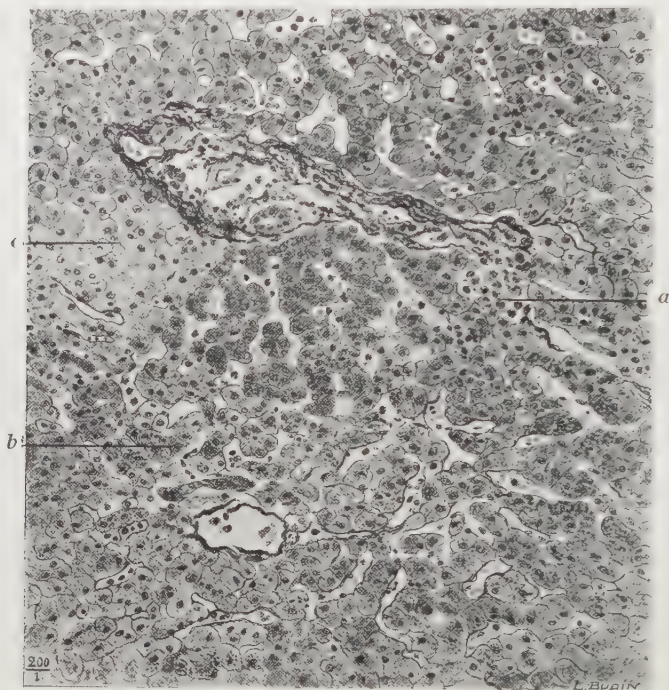


FIG. 22. — Obs. IX. — Hépatite diffuse chronique ictérigène et diabète accompagnant une cholécystite lithiasique (obs. Harvier et Caroli). Sclérose périportale et ébauche de remaniement structural du parenchyme.

La sclérose périportale, manifeste en certains points, est peu accentuée en ce point. Dans les sinusoides périportaux, on note d'abondants polynucléaires (a). Les zones centrolobulaires montrent des travées un peu atrophiques, foncées, des sinusoides congestionnés et quelques polynucléaires (b). Contre l'espace porte existe une zone de cellules volumineuses claires dessinant l'amorce d'une hyperplasie nodulaire paraportale (c).

culaire réalise bien une hépatite et non une angiocholite. C'est l'inflammation lobulaire diffuse et généralisée qui domine le tableau anatomo-pathologique; les infiltrations mononucléées péricanaliculaires, dites «péricholangitiques», ne nous semblent nullement en rapport avec une cho-

langite ascendante ou descendante; il semble bien plutôt s'agir, comme Flint l'a précisé, d'une réaction inflammatoire du tissu lacunaire de l'espace porte et de la capsule de Glisson que l'on peut observer au cours des hépatites toxiques aussi bien qu'au cours des inflammations hépatovésiculaires. Cette réaction est secondaire à l'hépatite.

Les ictères qui sont parfois la traduction clinique de ces affections sont des ictères par hépatite en tous points semblables à tous les autres ictères hépatolytiques primitifs ou secondaires. Les foyers dégénératifs cellulaires, plus ou moins étendus suivant les cas, siègent avec une remarquable prédilection au centre des lobules, au voisinage des veines sus-hépatiques. Cette constatation concorde avec celles faites par Klemperer, Kilian et Heyd, par Eppinger au cours d'ictères bénins, par tant d'autres dans les ictères graves. L'aspect même des lésions d'hépatite que nous avons observé est essentiellement différent de ce que l'on observe couramment au cours de la stase biliaire, dans les ictères cholostatiques. Nous verrons cependant au chapitre de la cholostase que, parfois, on peut noter, au cours de certaines oblitérations calculeuses du cholédoque, des altérations qui décèlent le rôle conjugué de l'inflammation hépatique et de la stase dans le déterminisme de certains ictères mixtes.

B. — Affections hépato-spléniques : ictères infectieux primitifs.

Ces affections constituent un groupe morbide assez particulier dont nous commençons à peine à percevoir quelques caractères généraux. Il s'agit cliniquement d'ictères infectieux primitifs bénins ou graves, aigus ou chroniques.

ETIOLOGIE-PATHOGENIE. — Presque tout de leur étiologie nous est encore inconnu. Les agents morbides sont probablement multiples. Certains auteurs ont tenté, sur des bases cliniques et épidémiologiques, d'isoler une variété un peu mieux individualisée que les autres : l'hépatite épidémique. Elle sévit soit à l'état sporadique, soit par petites épidémies localisées où l'incubation de la maladie varie de six à douze jours (Costa et Troisier, Carville, Rouffignac, Isard, Ehrström). Ces petites épidémies ont montré les rapports qui semblent exister entre l'ictère commun apyrétique et l'ictère grave primitif par atrophie jaune aiguë du foie de Rokitsky-Frerichs (Costa et Troisier), entre ces formes aiguës et certaines formes d'hépatites chroniques réalisant le syndrome clinique de Hanot (Ehrström, Eppinger).

Dans cette variété morbide, Eppinger insiste sur l'impossibilité de délimiter histologiquement les diverses formes, de gravité si différente;

il pense qu'il est possible d'observer la transformation d'ictère catarrhal en atrophie jaune aiguë, d'atrophie jaune aiguë en cirrhose et que l'ictère catarrhal compte parmi les origines si nombreuses des cirrheses. Dans toutes ces variétés, les travaux de cet auteur ont mis en évidence l'importance de l'association aux altérations hépatiques de lésions spléniques : l'atteinte simultanée du foie et de la rate s'expliquerait, selon lui, par une localisation morbide primitive sur le système réticulo-endothélial général. L'aspect clinique serait, en somme, le résultat de la convergence de deux facteurs lésionnels : l'ictère serait bien un ictère hépatolytique; mais, à côté de l'hépatolyse, interviendrait l'hyperpigmentogénie qui serait d'origine splénique. Ces lésions, initialement simultanées au niveau du foie et de la rate, se retrouvent dans toutes les variétés d'ictères infectieux primitifs; ictère grave, ictère bénin, ictère chronique ou cirrhose de Hanot, avec leurs multiples formes de transition. Aussi Eppinger classe-t-il toutes ces formes sous la rubrique des affections hépato-liénales.

VARIÉTÉS ANATOMO-CLINIQUES. — Les documents histologiques nécropsiques abondent sur les ictères graves infectieux primitifs avec atrophie jaune aiguë du foie. Par contre, l'étude histologique des autres formes n'a été faite que rarement. Klemperer, Kilian et Heyd, Eppinger ont pu pratiquer des biopsies d'ictères infectieux bénins. Récemment, A. Coyon, Aubert et M^{lle} Brun, nous-même avec Noël Fiessinger et H. R. Olivier, avons pu pratiquer des biopsies précocement au cours d'ictères infectieux chroniques ayant réalisé cliniquement l'aspect d'une maladie de Hanot. Tous ces cas montrent l'existence d'une hépatite diffuse; celle-ci peut être aiguë ou chronique; il existe même des formes de transition entre les unes et les autres comme Herxheimer, Umber, Lepehne et d'autres l'on signalé, comme nous avons pu l'observer sur les coupes provenant de la collection de notre maître Ch. Oberling.

1° Hépatites aiguës ictérogènes : ictères infectieux bénins et graves. — Au cours des ictères infectieux bénins, Klemperer, Kilian et Heyd signalent la multiplicité des petits foyers de destruction cellulaire surtout centrolobulaires, rappelant les lésions massives de l'atrophie jaune aiguë. Eppinger signale les mêmes lésions; il insiste sur les déformations constantes des canalicules biliaires intercellulaires.

Nous n'insisterons pas sur les lésions de l'atrophie jaune aiguë : atrophie autolytique des cellules laissant à vide les mailles de la réticuline centrolobulaire hypertrophiées et colorables par les colorants du collagène. Celles-ci contiennent des débris cellulaires, des cellules de Kuppfer tuméfiées, des globules rouges qui parfois prédominent pour donner l'aspect de l'atrophie rouge centrolobulaire. Ces lésions, capitales, ne sont pas cependant les seules; tous les éléments du lobule sont clarifiés et,

en bordure des zones atrophiques, on note des déformations considérables des canalicules biliaires, plus ou moins remplis de corpuscules biliaires bruns ou verts. Parfois existent quelques cellules en surcharge graisseuse et, en bordure des espaces portes, un début de sclérose péri-portale.

2° Les hépatites subaiguës ictérigènes. — Les ictères graves subaigus réalisent toutes les transitions entre l'atrophie aiguë et la cirrhose.

Parfois, l'évolution est un peu prolongée sans que, cependant, la durée soit suffisante pour permettre le modelage du foie cirrhotique. L'examen histologique montre des lésions atrophiques centrolobulaires en voie de cicatrisation. La marche de ce processus a été remarquablement décrite par Herxheimer. Nous avons ainsi observé, avec notre maître Noël Fiesinger, un ictère grave primitif subaigu qui dura trois mois et demi (obs. X). En outre de lésions de néphrite chronique légère, le foie montrait une atrophie centrolobulaire déjà scléreuse avec une hyperplasie intense de la réticuline à ce niveau, mais sans l'aspect de remaniement structural du foie cirrhotique (fig. 23).

A l'inverse, dans les cas que nous a confiés le professeur agrégé Oberling nous avons pu observer des exemples d'ictères subchroniques dont les lésions tiennent à la fois de l'atrophie subaiguë et de la cirrhose. Les lésions centrolobulaires, importantes, existent à l'état subaigu ; mais le reste du parenchyme, clarifié, montre en outre des lésions dégénératives et même de petites zones nécrotiques en foyer. Les espaces portes sont scléreux ; ils envoient vers les lésions centrolobulaires des travées fibreuses. Une hyperplasie nodulaire paraportale plus ou moins intense contribue déjà à annuler ces altérations qui étaient en voie de cicatrisation incomplète lorsque la mort survint. Il s'agit, en somme, d'hépatites subaiguës assez proches de la cirrhose, mais qui en diffèrent par la gravité des foyers de destruction parenchymateuse.

3° Les hépatites chroniques ictérigènes : ictères infectieux chroniques. — Certains auteurs admettent que, parfois, un ictère bénin ou un ictère grave puissent évoluer ultérieurement vers l'inflammation hépatique chronique et la cirrhose. Cette éventualité semble pour le moins très rare ; mais ce qui existe incontestablement, ce sont les formes d'acuité dégradée, intermédiaires entre l'atrophie jaune aiguë et la cirrhose ; les faits auxquels nous venons de faire allusion semblent le démontrer.

Dans le même ordre d'idées, nous pensons qu'il existe des hépatites infectieuses ictérigènes chroniques d'emblée. Eppinger a souligné certaines analogies entre les ictères infectieux primitifs aigus et certaines cirrhoses avec ictère. Alors qu'il avait autrefois défendu la thèse de l'origine mécanique des ictères dans les hépatites chroniques et dans

la maladie de Hanot, il admit ultérieurement, comme le soutenait Noël

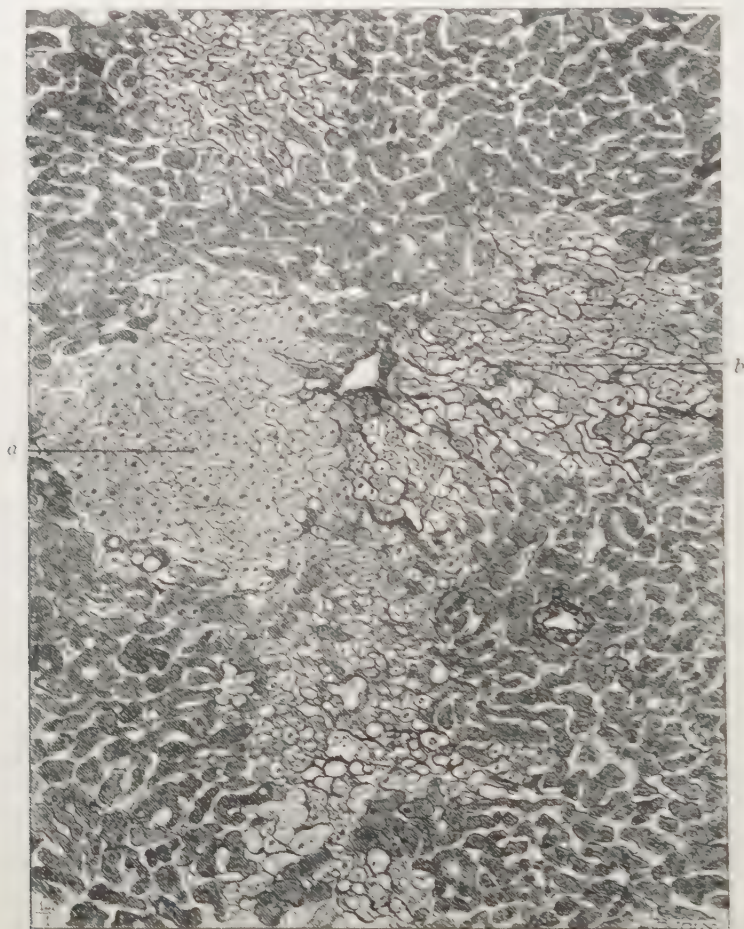


FIG. 23. — Obs. X. — Ictère infectieux grave subaigu. Atrophie subaiguë centrilobulaire en voie de cicatrisation.

Autour d'une veine centrilobulaire, on distingue deux aspects évolutifs de l'atrophie subaiguë. En (a), cellules volumineuses clarifiées. En (b), les cellules ont subi la dégénérescence homogène atrophique ; les mailles de la réticuline hyperplasiée sont occupées par des débris cellulaires, des cellules de Kupffer et des globules rouges : c'est l'amorce de la cicatrice centrilobulaire que l'on peut observer en d'autres points de la même préparation.

Fiessinger, qu'il s'agit là d'hépatites chroniques parenchymateuses avec fissures canaliculaires et hyperpigmentogénie d'origine splénique : « On

voit, dit-il, assez fréquemment le tableau pathologique suivant : tuméfaction considérable de la rate, gros foie dur, ictère permanent. Déjà *in vivo*, l'ictère ne paraît pas déterminé par des causes mécaniques, car les selles ne sont jamais décolorées complètement. J'ai pu me rendre compte de la soudaineté des troubles digestifs qui précèdent l'ictère; de là se développe peu à peu une cirrhose hypertrophique. Je soupçonne qu'il y a là un rapport important entre l'ictère catarrhal et la cirrhose. »

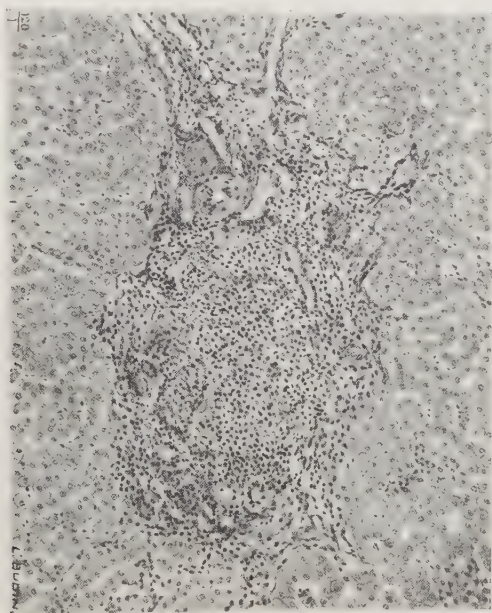


FIG. 24. — Obs. XII. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile (syndrome de Hanot). Biopsie. Gr. 110/1 (trichrome, vert lumière).

Volumineux îlot lymphoconjonctif
constitué exclusivement de cellules mononucléées.

Ces ictères infectieux chroniques sont relativement rares et surtout très mal connus. On les a longtemps confondus avec diverses maladies hépatiques, angiocholites chroniques et cirrhoses dites « biliaires ». Ces affections, dont le professeur Chauffard a montré l'importance en décrivant les cirrhoses métasplénomégaliques, entrent dans le groupe de ce qu'Ep-pinger appela plus tard les affections hépato-liénales. Elles peuvent réaliser, mais ne sont pas les seules à le faire, le syndrome clinique décrit par Hanot : hépatosplénomégalie, fièvre, ictère.

Ces hépatites chroniques ictérigènes, ces « cirrheses de Hanot » ont été longtemps considérées comme des inflammations interstitielles pures. Actuellement encore, Zypkin admet l'existence de ces cirrheses mésenchymateuses ; Weltmann les classe dans les fibroses du foie, car, selon lui, il s'agirait d'une prolifération primitive du mésenchyme et il y manquerait la lésion parenchymateuse primitive et la réaction hypertrophique

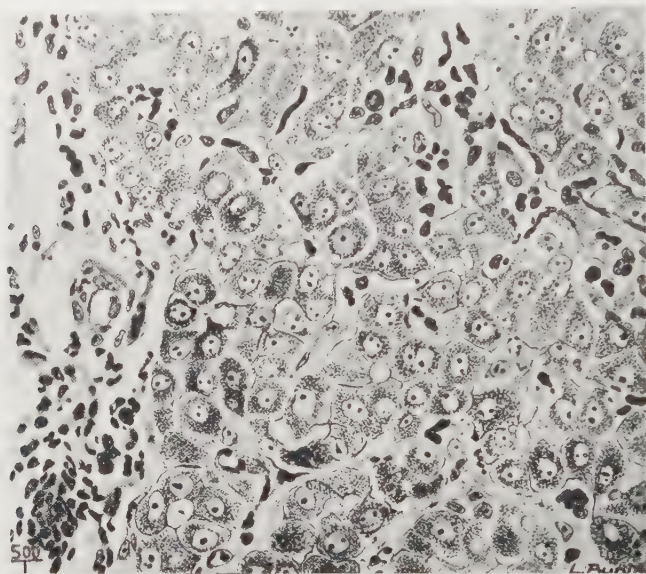


FIG. 25. — Obs. XII. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile (syndrome de Hanot). Biopsie. Périphérie d'un espace porte (mitochondries : Regaud).

Les altérations cellulaires sont ici disséminées et parcellaires : tantôt homogénéisation, tantôt mitochondriolyse et fonte de la cellule dont on ne voit plus que le noyau. Prolifération kuppérienne et conjonctive diffuse. Les cellules hépatiques ont en général un chondriome granuleux.

nodulaire compensatrice. Le professeur Rössle interprète également, dans ces cas, la lésion hépatique comme une inflammation réticulo-endothéliale pure en tous points comparable à l'affection splénique qui l'accompagne ; l'irritation des cellules des parois capillaires déterminerait ici une sclérose péri-cellulaire indépendante de toute altération épithéliale ; il s'agirait donc d'une inflammation mésenchymateuse généralisée qui, en évoluant, donnerait au niveau du foie une « cirrhose angio-hématotoxique » ; il s'agirait d'une « polycirrhose » frappant plusieurs paren-

chymes. Nous ne saurions admettre cette manière de voir. Certes, la première localisation morbide est probablement et réticulo-endothéliale et généralisée. Mais, en général, au cours de l'évolution ultérieure, l'hépatite qui individualise la maladie est en tous points semblable aux autres.

Nous avons pu recueillir deux observations concernant des affections, probablement infectieuses, de ce type. Leur étude nous a permis d'affirmer que les altérations des cellules hépatiques y sont précoces et importantes ; l'évolution du processus cirrhotique s'y fait de la même façon que dans les hépatites chroniques les plus banales ; on peut y observer une réaction hypertrophique nodulaire typique (obs XI et XII).

L'aspect clinique de nos deux observations est un peu différent. Dans l'une, le syndrome de Hanot existe à l'état pur (obs. XI). L'autre (obs. XII) montre, en plus, une légère pigmentation de la peau et des muqueuses ; chez ce malade, les troubles morbides tout initiaux sont de siège splénique (crise douloureuse de l'hypocondre gauche et splénomégalie). Néanmoins, à part quelques différences de détail, on peut dire qu'à un moment de leur évolution ces deux malades ont réalisé le tableau même décrit par Hanot : hépatomégalie, splénomégalie, fièvre et ictère, sans ascite et sans circulation collatérale. Le syndrome de Hanot possède donc une autonomie clinique indiscutable.

A la période précoce où nous avons pu prélever un fragment de foie chez ces malades, les altérations histologiques observées dans les deux cas sont assez comparables : elles sont typiquement celles d'une hépatite diffuse, mais d'une hépatite chronique à évolution lente.

Les altérations mésenchymateuses existent : les cellules de Kuppfer sont uniformément hyperplasiées ; dans la lumière des capillaires, on note parfois un polynucléaire ; la réticulose diffuse est considérable ; les espaces portes envoient dans le lobule des travées d'extension fibreuse très étendues composées d'un chevelu très riche de fibrilles collagènes.

Les altérations des cellules hépatiques nous ont semblé beaucoup plus importantes encore. Dans l'ensemble, ces cellules sont volumineuses et clarifiées. Les dilatations et les déformations des canalicules biliaires intercellulaires s'observent en tous les points du lobule ; les cellules qui les bordent ne sont pas clarifiées et possèdent un chondriome presque normal, un peu tassé au centre de la cellule. De nombreuses cellules contiennent de fins thrombi biliaires granuleux (fig. 24, 25, 26).

On observe aussi des altérations cellulaires dégénératives. Il ne s'agit certes pas de dégénérescences massives grossières : dans ces cas les lésions épithéliales sont parcellaires, mais elles existent et ceci en dehors de toute compression par le tissu scléreux. En marge des espaces portes on décèle, comme toujours, quelques cellules mitochondriolysées ou homogénéisées accompagnant l'extension de la sclérose portale la plus banale.

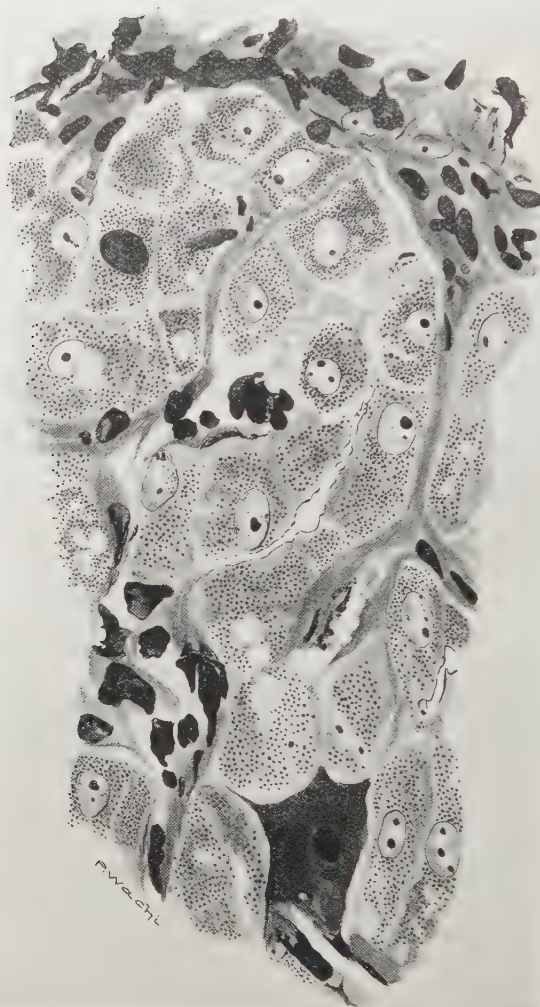


FIG. 26. — Obs. XII. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile (syndrome de Hanot). Biopsie. Détail des altérations périportales (mitochondries : Regaud).

A noter l'état granuleux des mitochondries, une dilatation irrégulière d'un canalicule biliaire intercellulaire, une cellule en voie de dégénérescence homogène atrophique.



FIG. 27. — Obs. XII. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile (syndrome de Hqnot). Biopsie. Petite lésion centrolobulaire récente « d'atrophie jaune aiguë en miniature » (mitochondries : Regaud).

La lésion est très localisée, au sein d'autres cellules saines. On note des cellules en « clarification » plus ou moins intense contenant quelques particules de bile. D'autres cellules, en dégénérescence autolytique complète, ne montrent plus que leur noyau. Le remaniement scléreux de la lésion s'amorce déjà.

C'est en plein lobule, parfois près du centre, parfois dans la zone intermédiaire, que se trouvent de petites zones dégénératives de type bien particulier et dont nous avons pu observer divers stades évolutifs sur nos préparations.

Les lésions jeunes réalisent exactement ce que divers auteurs ont observé dans les ictères catarrhaux. *Ce sont des lésions d'atrophie jaune aiguë en miniature* (fig. 27). Certaines cellules hépatiques sont intensément « clarifiées ». Parfois même leur protoplasma a des limites floues et une trame

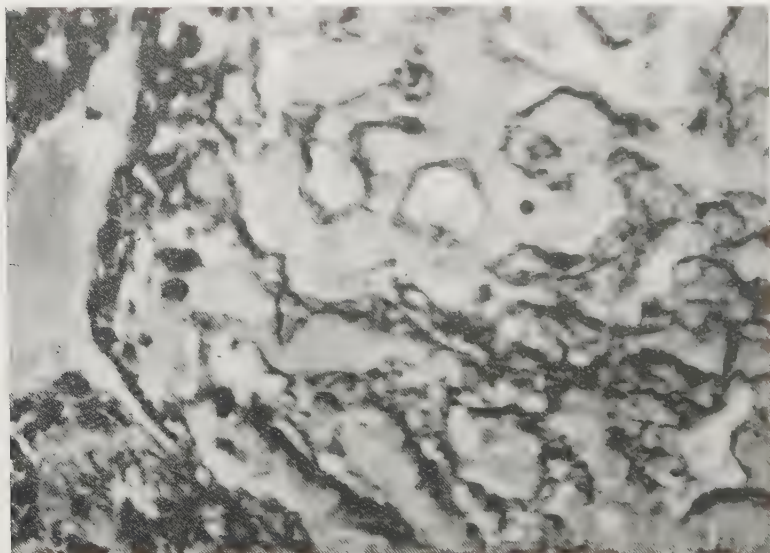


FIG. 28. — Obs. XII. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile (syndrome de Hanot). Biopsie. Réticuline (Bielschowsky).

La réticuline lobulaire est considérablement épaissie, surtout dans le voisinage des espaces portes.

des plus ténues. Leurs mitochondries sont marginées et accolées au noyau et à la périphérie cellulaire. Tout à côté, d'autres éléments sont en mitochondriolyse complète. Lorsque la cellule est dégénérée, on note une prolifération mononucléée d'origine probablement kuppférienne, et même, certains de ces histiocytes envahissent la cellule frappée de mort. Certaines cellules de Kupffer, certaines cellules hépatiques en mitochondriolyse contiennent de fines particules de pigment biliaire. Ces aspects aigus sont rares : c'est qu'en effet, il ne s'agit pas ici d'hépatites aiguës, mais d'hépatites chroniques à longue évolution et à tendance scléreuse.

Les lésions évoluées sont la majorité. Les aspects de clarification ne s'observent plus alors. Toute la lésion est infiltrée de mononucléaires et de quelques polynucléaires. C'est avec difficulté qu'on aperçoit au sein de ce feutrage cellulaire les noyaux et le protoplasma des cellules dégé-

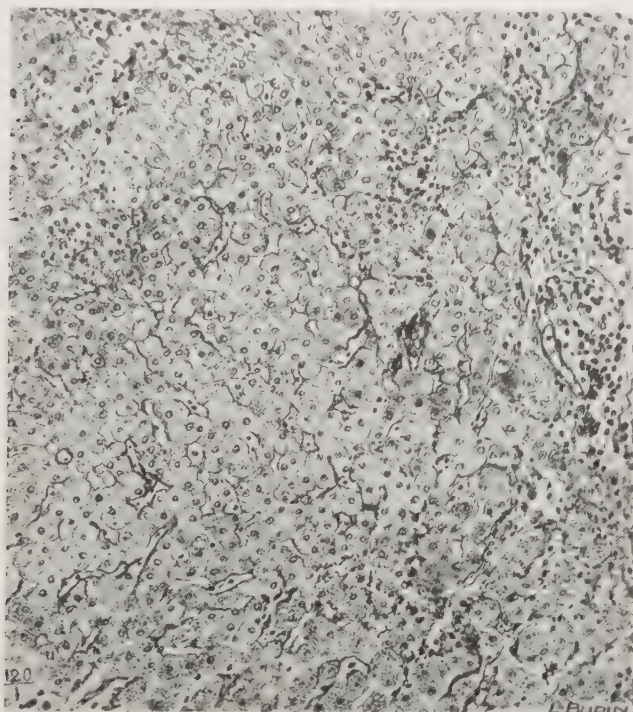


FIG. 29. — Obs. XI. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile. Aspect du foie sur la biopsie (syndrome de Hanot typique à cette période) (trichrome, vert lumière).

Toutes les cellules sont volumineuses et claires. La réticulose diffuse est intense. On note, comme dans l'observation XII, des infiltrations mononucléées disposées par petits îlots qui prennent la place des cellules détruites. Dans l'ensemble, la structure du lobule n'est plus reconnaissable.

nérées. Parfois, enfin, toute la lésion est déjà en voie d'organisation fibroblastique.

La réticulose est considérable et elle contribue parfois à réunir des lésions voisines (fig. 28). En même temps, on note une réaction lymphocytaire souvent considérable dans les lacunes lymphatiques des espaces

de Kiernan et des gaines glissonniennes. Cette prolifération entoure souvent les canaux biliaires *qui sont normaux*, sans que, pour cela, nous pensions que l'on soit en droit de prononcer le mot de périangiocholite. Parfois, mais rarement, réaction lymphoconjonctive lobulaire et infiltration leucocytaire portale sont si intenses qu'elles se rejoignent en formant un

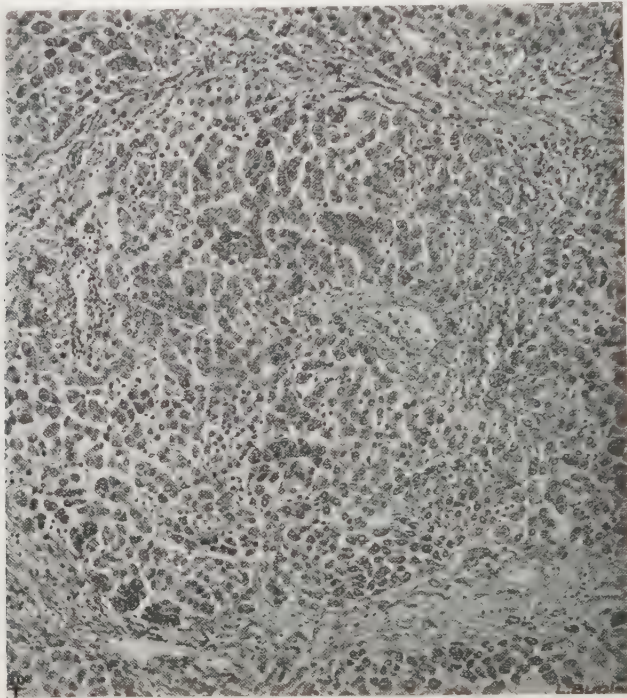


FIG. 30. — Obs. XI. — Cirrhose hypertrophique, ictérigène, fébrile. Aspect de cirrhose annulaire à l'autopsie, pratiquée deux ans après la biopsie (cliniquement : cirrhose ictérigène avec hypertension portale).

La sclérose annulaire décrit de grands et de petits anneaux. Rien ne distingue cette cirrhose d'une cirrhose alcoolique.

volumineux îlot lymphoconjonctif qui ne respecte que les vaisseaux et les canaux biliaires. Il ne s'agit cependant pas d'abcès, mais de pseudo-abcès qui ont été signalés aussi dans le cas rapporté par Coyon, Aubert et M^{lle} Brun (fig. 24).

L'infection semble de toute évidence être hématogène. En tout cas, nous pouvons éliminer sûrement l'hypothèse d'une angiocholite qu'avaient

formulée Hanot, puis Lereboullet, qui plaçaient cette affection dans le cadre des cirrhoses biliaires. Nos préparations ne nous ont jamais montré la moindre inflammation des canaux biliaires. Une culture de bile pratiquée le jour de l'intervention sur des milieux variés aérobies et anaérobies est restée absolument stérile (obs. XII).

Il s'agit donc d'hépatites infectieuses chroniques, indépendantes de toute infection biliaire, qui réalisent un syndrome infectieux et un syndrome ictérique par altération épithéliale. Elles sont susceptibles d'évoluer ultérieurement comme une cirrhose ordinaire. Cette évolution s'est produite sous nos yeux, dans l'observation XI. Cliniquement l'aspect du malade s'est complètement modifié. Du syndrome de Hanot ne persista bientôt plus qu'un peu de subictère. La fièvre s'atténua. Bientôt apparurent l'ascite et la circulation collatérale. Sur les pièces prélevées à l'autopsie qu'il nous fut donné de pratiquer deux ans et demi après la biopsie, rien ne persiste plus des divers éléments que nous venons de décrire. Il s'agit *de la cirrhose annulaire la plus banale* (fig. 29 et 30) et l'on a peine à croire que les pièces biopsiques et nécropsiques appartiennent au même malade.

Le malade de l'observation XII est encore en vie. Son état s'aggrave très lentement. Nous pensons que l'évolution morbide se fera de la même manière. Actuellement aucun des signes cliniques d'hypertension portale ne sont encore apparus.

En résumé, ces deux observations montrent bien qu'il existe des hépatites infectieuses ictérogènes chroniques, de nature mal déterminée, mais qui semblent avoir un air de parenté avec les ictères primitifs aigus bénins ou graves. Il s'agit de cirrhoses ictérogènes qui, durant longtemps, empruntent l'aspect clinique du syndrome de Hanot et, ultérieurement, peuvent réaliser cliniquement le syndrome courant d'hypertension portale, anatomiquement l'aspect d'une cirrhose annulaire. Du point de vue pathologique, rien ne distingue ces affections de la cirrhose la plus banale.

C. — Lésions hépatiques au cours des septicémies.

« Il semble que l'on ait attribué une importance trop grande » (Rössle) aux maladies infectieuses aiguës dans la pathogénie des cirrhoses. Les cas de cirrhose consécutive à la fièvre typhoïde, à la spirochétose ictéro-hémorragique (Beitzke, Hart, Puze, Castello), à la scarlatine (Hildebrandt), sont des cas isolés dans la littérature. Cependant, Greppi et Dietrich ont montré qu'une septicémie chronique banale peut provoquer des lésions assez semblables à celles des affections hépato-liénales. Certaines endo-

cardites lentes détermineraient, avec une particulière fréquence, des altérations hépatiques. Luthy a insisté sur les altérations nécrotiques en foyer des formes aiguës. Istamanova oppose les lésions focales aux hépatites diffuses torpides. Nous avons eu l'occasion d'observer, avec

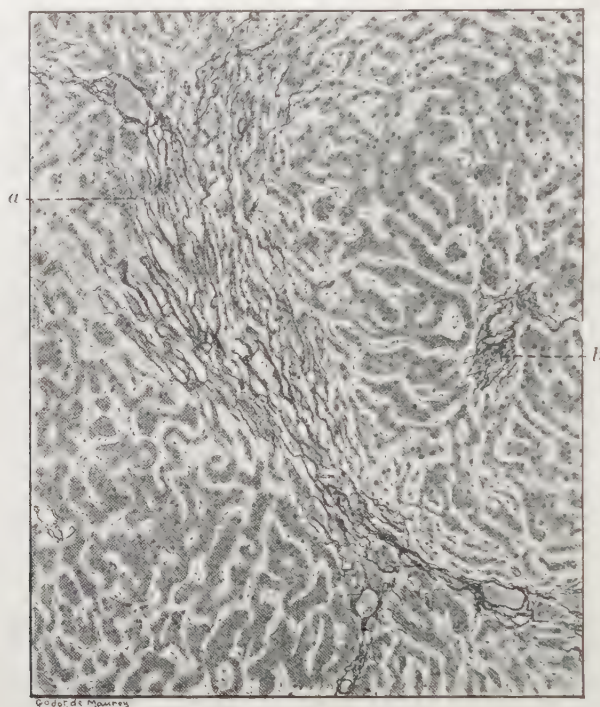


FIG. 31. — Obs. XIII. — Hépatite chronique latente au cours d'une endocardite lente. Remaniement structural du parenchyme hépatique (bleu de Masson).

On note des bandes centrolobulaires d'atrophie cellulaire avec congestion, tuméfaction kuppérienne et réticulose (a). Autour d'un espace porte un peu scléreux (b), hypertrophie nodulaire généralisée de toutes les cellules péri-portales.

MM. Boidin et Rouques, à la suite d'une endocardite maligne lente, des altérations hépatiques chroniques précirrhotiques. A côté d'aspects inflammatoires de la rate et du rein, notre malade présentait des bandes d'atrophie hépatique centrolobulaires avec réticulose intense. Le parenchyme paraportal était en réaction hyperplasique, donnant l'aspect typique de l'hépatite hyperplasique nodulaire (fig. 31). Il n'en reste

pas moins que ces affections, si fréquentes, entrent pour une part bien minime dans le déterminisme de la cirrhose. Les altérations cirrhoïdes que nous avons observées ne sont qu'ébauchées ; elles ont simplement eu l'avantage de nous montrer, ici encore, le même mode réactionnel du foie à une irritation chronique : atrophie cellulaire, sclérose localisée, réaction hyperplasique nodulaire paraportale.

D. — Les hépatites toxiques.

Les hépatites toxiques donnent, incontestablement, beaucoup plus souvent des cirrhoses que les formes toxi-infectieuses que nous venons d'envisager. Si nous abordons leur étude en dernier, c'est surtout qu'il est difficile d'en observer, par biopsie, les aspects précoces ; les hépatites toxi-infectieuses qui précèdent, pour avoir une importance pratique moindre, auront eu l'avantage de nous montrer fréquemment des aspects précoces, qui nous permettront d'interpréter plus facilement ceux des hépatites toxiques humaines. Ce groupe morbide, à l'inverse des précédents, est caractérisé par la prédominance des altérations hépatiques ; celles-ci dominent de très haut les rares altérations des autres organes qui leur sont le plus souvent secondaires. Il s'agit le plus souvent d'hépatites simples ; les formes chroniques réalisent le tableau typique de la cirrhose atrophique de Laënnec ou de la cirrhose hypertrophique de Hanot-Gilbert.

L'étude étiologique de ces hépatites comporterait l'énumération de nombreuses causes toxiques d'importance très inégale. A côté de cas d'intoxication professionnelle ou accidentelle (arsenic, tétrachloréthane), l'alcool est de beaucoup l'étiologie principale. Cette notion n'est cependant pas admise par tous et l'on discute encore de l'étiologie de la cirrhose atrophique ou hypertrophique simple. On connaît les arguments qui ont été donnés en faveur de l'origine tuberculeuse ou syphilitique de ces cirrhoses : ces deux étiologies, sans pouvoir être écartées, ne sont pas cependant prouvées de façon indiscutable. Les parasitoses, importantes dans certains pays, semblent être dans nos régions un facteur accessoire.

On a beaucoup discuté sur la nature du poison cirrhogène des boissons alcoolisées. Il ne semble pas que l'alcool puisse agir par l'intermédiaire d'altérations du tractus intestinal, comme l'avaient pensé Boix, Oppenheimer, Pogenpogghle et Rindfleisch. Certains auteurs incriminent le cuivrage des vins dans la production des hépatites chroniques et, récemment encore, Mallory, Parker et Nye, Hall et Butt ont soutenu cette opinion qui rappelle les anciennes théories de Lancereaux. Ni les statistiques, ni les expériences, ni les analyses chimiques ne peuvent contrebalancer la certi-

tude qu'ont tous les cliniciens de la nature alcoolique de la grosse majorité des cirrhoses. Que la fréquence de l'alcoolisme et celle de la cirrhose ne soient pas toujours parallèles ; que parfois l'alcool réalise plus d'hépatites graisseuses que de cirrhoses ; que, parfois aussi, il ne lèse pas manifestement le foie : c'est possible. Seuls, la constitution des individus et le rapport entre leur résistance et l'intensité de l'aggression toxique pourraient nous expliquer chaque cas particulier ; mais, malheureusement, dans ce domaine, nos connaissances se limitent à quelques impressions vagues. Récemment encore, Rössle analysait avec minutie les conditions dans lesquelles l'alcool est susceptible d'engendrer une cirrhose. Il semble que, suivant l'opinion de Noël Fiessinger, ce soit l'alcoolisme latent, la pratique longtemps poursuivie des apéritifs, de l'alcool à jeun, qui soient le principal facteur de cirrhose. Encore faut-il, sans doute, une constitution spéciale de l'individu sur laquelle Schwostek a insisté.

Histologiquement, les hépatites toxiques se caractérisent par l'atteinte précoce et intense des éléments glandulaires parenchymateux. Cependant il est rare qu'elles ne s'accompagnent pas d'une réaction scléreuse plus ou moins intense ; c'est pour cette raison que le professeur Rössle souligne le caractère mixte (hépatose et hépatite) constant de l'alcoolisme du foie. Suivant leur intensité, la participation du parenchyme ou du mésenchyme est plus ou moins intense.

LES HÉPATITES PAR LE TÉTRACHLORÉTHANE

La toxicité du tétrachlorure d'éthane, liquide très volatile, est un fait bien établi actuellement. Les auteurs anglais Bernard, H. Spilsburg, T.-M. Legge, W.-H. Willcox, Barbara, G.-R. Crawford ont observé, pendant la guerre, un certain nombre d'ictères toxiques dans les usines d'aviation où l'on employait ce produit comme solvant de la cellulose. D'autres cas furent signalés en France à la même époque. Plus récemment, Noël Fiessinger, P. Brodin et M. Wolff ont rapporté deux cas d'hépatites, dont un mortel, chez des ouvrières des usines de perles artificielles où l'on utilise un vernis à base d'écaille d'ablette et de tétrachloréthane : ils ont fait une étude expérimentale de la toxicité de ce produit. Enfin, Léri et Breitel ont décrit des polynévrites relevant de la même étiologie.

L'intoxication par le tétrachloréthane peut réaliser des ictères bénins, des ictères graves et des cirrhoses. L'intensité de l'intoxication n'est pas le seul facteur en jeu : la prédisposition individuelle joue également un rôle important, à tel point qu'on peut voir, parmi les sujets exposés à la même intoxication, les uns rester absolument indemnes, d'autres présenter des lésions très graves.

Alors que l'observation rapportée par Noël Fiessinger, P. Brodin et M. Wolff est, anatomiquement, une cirrhose rapide, celle que nous avons eu l'occasion d'observer avec MM. Boidin et Rouques (obs. XIV) est clini-

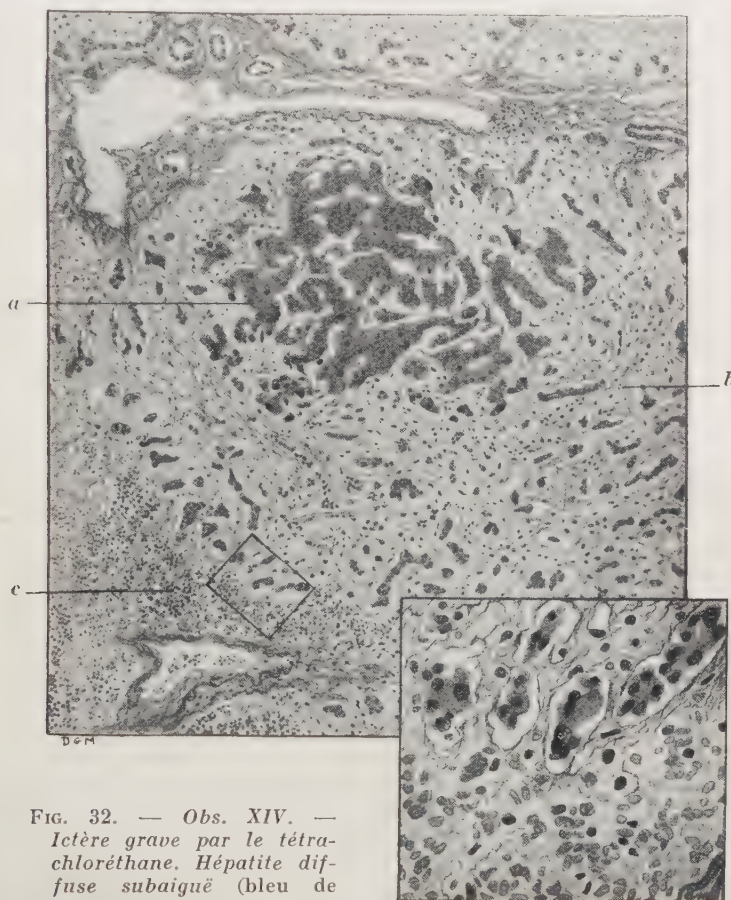


FIG. 32. — Obs. XIV. — Ictère grave par le tétrachloréthane. Hépatite diffuse subaiguë (bleu de Masson).

a) Nodule d'hyperplasie cellulaire paraportale ; b) atrophie subchronique périportale ; c) atrophie aiguë centrolobulaire.

quement un ictère grave subaigu, anatomiquement une atrophie subchronique du foie. Si l'on veut tenter une interprétation chronologique des lésions observées sur ce foie, il faut opposer deux processus :

Dans la région périportale s'observent tous les éléments des cirrhoses (atrophie cellulaire, réaction de réticulose et îlots lymphoconjonctifs pré-

cirrhotiques, îlots d'hyperplasie cellulaire (fig. 32). L'hyperplasie nodulaire refoule la réticuline qui lui forme une sorte de capsule (fig. 33). Le caractère particulier de l'ensemble de ces lésions, c'est leur uniformité, leur allure subaiguë. Ce n'est pas à proprement parler une cirrhose aiguë comme Lепenne, Villaret et Justin-Besançon les ont appelées. C'est un processus intermédiaire entre la cirrhose, processus lent, parcellaire,

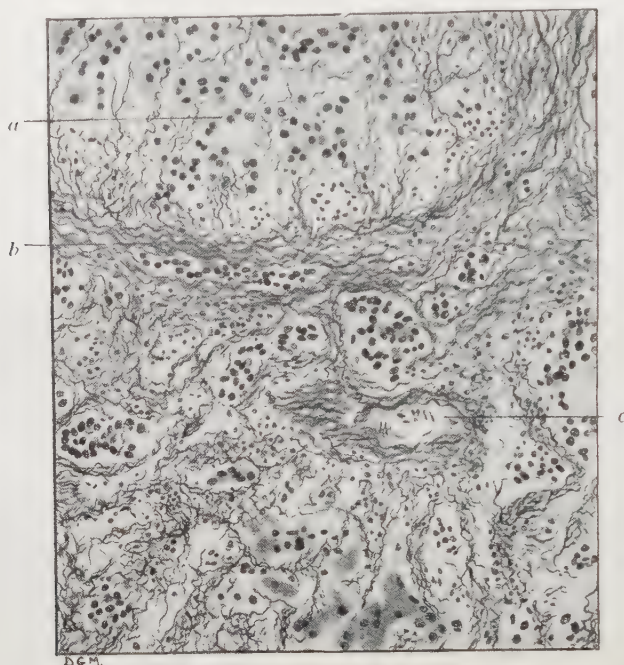


FIG. 33. — Obs. XIV. — Ictère grave par le tétrachloréthane.

Rapports de la réticuline et des nodules hyperplasiques (Bielschowsky).

- a) Nodule hyperplasique ; b) réticuline tassée en capsule autour du nodule ;
c) zone d'atrophie hépatique.

progressif, et l'atrophie aiguë hépatique, processus brutal, purement dégénératif.

Au centre des lobules existent des lésions d'atrophie aiguë, au stade rouge, qui extériorisent une action plus récente, plus brutale du toxique.

Les lésions de cette hépatite toxique montrent bien les réactions si différentes des deux régions fonctionnelles du lobule hépatique : dans la zone de fonctionnement permanent, les réactions précoces, subaiguës, avec processus d'hyperplasie cellulaire ; dans la zone de repos permanent physiologique, zone de suppléance, les altérations tardives, brutales.

LES HÉPATITES ALCOOLIQUES

Les lésions des hépatites alcooliques sont, dans leur aspect général et dans leur expression clinique, d'un polymorphisme remarquable. L'alcool réalise cependant, avec une fréquence toute particulière, l'ictère grave subaigu, l'hépatomégalie alcoolique monosymptomatique, les cirrheses atrophique et hypertrophique.

Nous avons pu étudier, au moyen de techniques cytologiques fines, des exemples de chacune de ces formes.

1° L'ictère grave alcoolique subaigu. — L'alcool peut déterminer des hépatites aiguës ou subaiguës cytolytiques. L'intoxication, dans notre observation XV, a revêtu l'aspect d'un ictère grave subaigu sans aucun signe d'hypertension portale. Seul élément anormal, le foie était gros et dur et l'est resté jusqu'à la fin.

Histologiquement, il s'agit d'un mélange de cicatrices jeunes, scléreuses, diffuses et de lésions plus récentes d'atrophie jaune aiguë typique. Les plages cicatricielles sont formées de réticulose hypertrophiée en voie d'organisation scléreuse, bien plus que de sclérose vraie. Leur topographie n'est pas strictement localisée : elles s'observent aussi bien autour des espaces portes qu'au centre ou dans la région intermédiaire des lobules ; leurs limites sont imprécises et elles se continuent insensiblement avec la réticulose lobulaire généralisée.

Côte à côte avec les cicatrices à peine organisées, s'observent des plages d'atrophie hépatique aiguë. A leur niveau, l'inflammation est massive, frappant tous les éléments tissulaires. La trame est épaissie, dissociée par places, conservant assez bien cependant la structure des logettes trabéculaires. L'altération des cellules hépatiques domine : les unes sont volumineuses, *clarifiées* ; d'autres semblent éclater et leurs limites floues se perdent dans le tissu inflammatoire voisin ; d'autres, enfin, s'atrophient, *s'homogénéisent* cependant que progresse la pycnose nucléaire. Ce n'est qu'en quelques points que l'on peut observer une surcharge graisseuse discrète de ces cellules atrophiques. Les cellules de Kuppfer sont volumineuses, mobilisées ; l'infiltration de globules rouges est importante. Dans les cellules hépatiques altérées et dans les cellules de Kuppfer, on note quelques particules biliaires.

Il s'agit donc surtout d'un ictère grave alcoolique, d'une atrophie subaiguë terminée par une atrophie aiguë. On ne saurait parler ici, croyons-nous, de cirrhose aiguë. Cette sclérose diffuse, infiltrante, n'est pas celle qu'on rencontre dans la cirrhose, dont la marche est avant tout parcellaire, progressive et entrecoupée de poussées subaiguës discrètes. Enfin, nulle part, on n'observe de réaction nodulaire, nulle part de tassement et d'annulation de la sclérose.

L'hépatite alcoolique subaiguë diffuse s'accompagne ici d'une sclérose jeune. La réaction parenchymateuse, modelante, compensatrice, est à peine ébauchée.

2° **Les hépatites alcooliques chroniques.** — Dans la majorité des cas, l'allure de l'alcoolisme hépatique est chronique et torpide.

a) *Le gros foie des alcooliques* est peut-être la manifestation la plus fréquemment observée : c'est, anatomiquement, un foie induré et gras. Le plus souvent il ne s'accompagne d'aucun trouble fonctionnel et n'évolue ni cliniquement ni anatomiquement vers le tableau typique de la cirrhose. Notre observation XVI en est un exemple schématique.

Les dégénérescences et la sclérose périportale sont d'une intensité moyenne. Quelques travées scléreuses grêles et disposées irrégulièrement partent des espaces portes et traversent, d'une façon rectiligne, le parenchyme hépatique voisin sans but bien nettement visé. Elles sont toujours évolutives et le tissu collagène est accompagné d'altérations cellulaires et de proliférations mononucléées discrètes. A l'autre pôle du lobule, au centre, on ne note aucune altération sclérogène; quelques cellules stéatosiques montrent leurs volumineuses vacuoles graisseuses; l'étude du chondriome décèle rarement à leur niveau une dégénérescence; les noyaux cellulaires sont normaux : il s'agit de surcharge bien plus que de dégénérescence graisseuse.

Enfin l'aspect d'ensemble de ce parenchyme hépatique n'est pas celui d'une cirrhose même initiale. Ce qui manque surtout, c'est l'organisation bien particulière des cicatrices. On n'observe pas ici cette « attraction scléreuse » dont parlait Noël Fiessinger. Les travées scléreuses passent parfois bien près les unes des autres sans se rejoindre, ce qui donne à l'infiltration conjonctive un aspect général irrégulier, dentelé, stellaire. Et surtout, il manque complètement ici la réaction hypertrophique nodulaire qui, dans les cirrheses, comprime, refoule, modèle le tissu cicatriciel et signe la réaction chronique diffuse bien particulière du parenchyme hépatique.

b) *Les hépatites chroniques cirrhotiques*, même à un stade précoce de leur évolution, montrent des lésions beaucoup plus diffuses.

Nous avons pu observer des aspects précoces d'hépatite diffuse alcoolique chronique. Les biopsies que nous avons recueillies montrent à son début le *modelage précirrhotique des hépatites chroniques alcooliques*. Dans ces cas, se dégage une harmonie complète entre l'évolution progressive plus ou moins brutale de l'inflammation et la modification de structure particulière de l'organe. C'est de cette collaboration étroite que naît le foie cirrhotique.

Entre nos deux cas d'hépatite chronique cirrhogène au début (obs. XVII

et XVIII), il n'y a que des différences de degré : le processus inflammatoire est, dans l'un et dans l'autre, au stade des altérations multipolaires et de l'asymétrie lésionnelle du lobule. La topographie des lésions, leur mode de groupement sont bien différents de ce que l'on voit dans l'ictère grave alcoolique et dans l'hépatomégalie alcoolique simple. Au

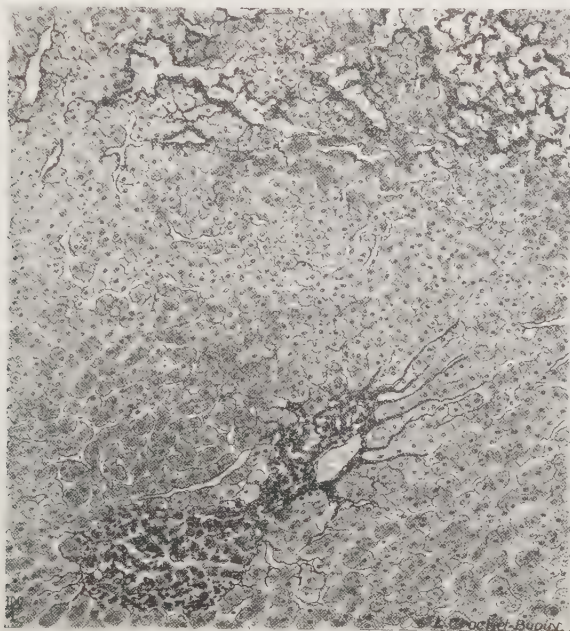


FIG. 34. — Obs. XVIII. — Hépatite chronique alcoolique précirrhotique au début. Biopsie (bleu de Masson).

A la périphérie d'un espace porte, îlot lymphoconjonctif et réticulose stellaire.

Dans la région centrolobulaire, zones d'atrophie cellulaire en travée où l'on observe des cellules foncées atrophiques, de la réticulose, des infiltrations de globules rouges.

Dans la région paraportale, zone d'hyperplasie nodulaire manifeste avec cellules volumineuses.

processus inflammatoire s'ajoute, dans les deux cas, une *réaction nodulaire hypertrophique* à point de départ périportal. Cette réaction réalise déjà, avant la sclérose constituée, l'image d'une hépatite nodulaire. Elle montre comment va se constituer la cirrhose annulaire qui se modèle sur elle. Nous employons intentionnellement à son sujet les termes de

réaction hypertrophique, de réaction de suppléance. Il faut se défendre d'être finaliste : aussi ne saurait-on parler de réaction de défense; mais ici l'hyperfonctionnement, la suppléance au niveau de ces zones nodulaires hyperplasiques semblent une conséquence qui découle automatiquement de la déchéance des régions voisines. Cette suppléance a d'ailleurs un substratum fonctionnel : le professeur Chauffard, Noël Fiessinger l'ont proclamé depuis longtemps; notre observation XVIII en est une preuve de plus. Chez ce malade, porteur d'une énorme hépato-

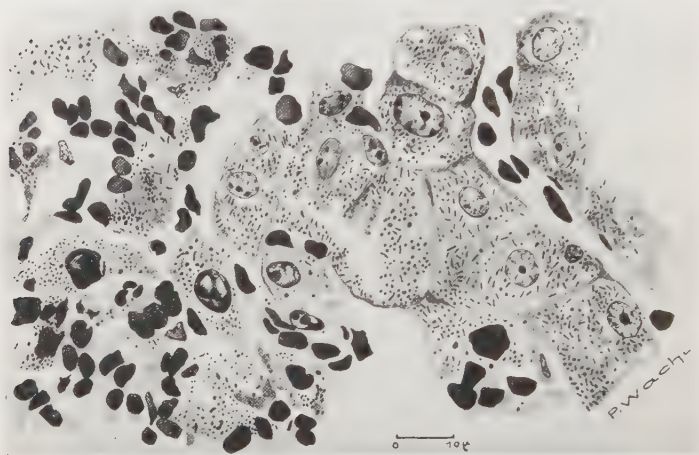


FIG. 35. — Obs. XVIII. — Hépatite chronique alcoolique hypertrophique précirrhotique. Biopsie. Lésions centrolobulaires (mitochondries : Regaud).

A gauche, une zone atrophique centrolobulaire avec dégénérescence homogène atrophique cellulaire, pycnose nucléaire et infiltration de globules rouges. A droite, cellules volumineuses, clarifiées avec hyperplasie nucléaire.

mégalie où lésions dégénératives et réaction hyperplasique sont également intenses (fig. 36), importantes, étendues, les épreuves fonctionnelles complètes, pratiquées à cette période clinique de cirrhose au début, n'ont révélé presque aucun trouble d'insuffisance hépatique.

Ces deux observations représentent cliniquement et anatomiquement un moment un peu différent de l'évolution des hépatites cirrhogènes.

L'observation XVIII est celle d'un malade qui présente tous les troubles cliniques de la *précirrhose alcoolique au début*. Le foie est très gros. Il n'y a encore aucun signe d'hypertension portale. Nous avons déjà dit qu'à une période précoce de la maladie, il n'existait presque aucun trouble

des explorations fonctionnelles. Sur les coupes, les altérations péri-portales sont typiques; parfois un îlot lympho-conjonctif peut être observé dans toute sa pureté (fig. 34). Néanmoins, ce qui domine ce sont les travées d'atrophie inflammatoire subaiguë qui partent des centrolobules, se rejoignent et envoient des expansions vers la périphérie lobulaire. On peut, dans ce cas, étudier avec minutie les altérations qui les caractérisent. Il y a désorganisation de la trame réticulée dont les restes sont hyper-

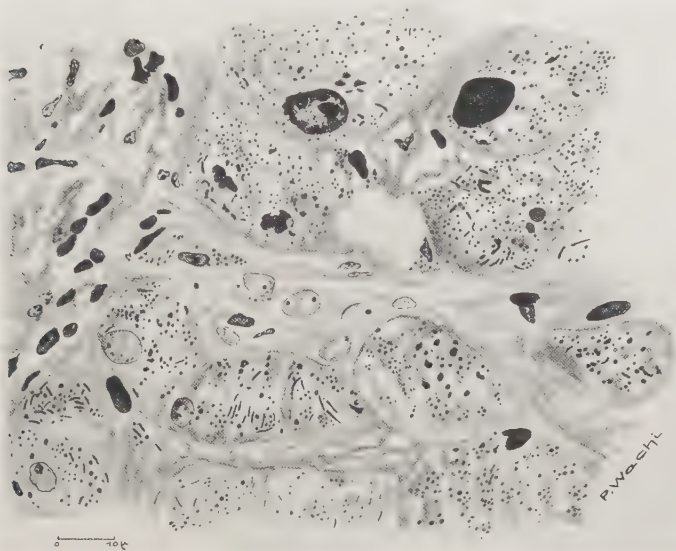


FIG. 36. — Obs. XVIII. — Hépatite chronique alcoolique hypertrophique précirrhotique. Biopsie. Région paraportale (mitochondries : Regaud).

Lésions parcellaires de mitochondriolyse, légère sclérose périportale.
Phénomènes d'hyperplasie cellulaire paraportale considérables.

trophiques; dans ses mailles incomplètes, on retrouve pêle-mêle des globules rouges, des cellules de Kupffer volumineuses et des cellules hépatiques, tous éléments qui ont perdu toute connexion normale (fig. 35). Aux colorations trichromiques, les cellules hépatiques sont foncées, homogénéisées, arrondies avec des contours nets. Les colorations mitochondriales montrent, à la périphérie des zones atrophiques, la progression des altérations cellulaires; à côté de cellules claires, clarifiées (reconnaissables à leur volume considérable, à la margination

des mitochondries), on observe les différents degrés de l'atrophie homogène avec pycnose qui ne diffèrent de l'atrophie étoilée qu'a décrite Noël Fiessinger que par la forme cellulaire arrondie due à la dissociation préalable de la travée. La mitochondriolyse est complète le plus souvent : il persiste parfois un ou deux plastes volumineux. Très fréquemment, ces cellules sont surchargées de pigment ferrique à ce point qu'elles en ont une teinte ocre. En quelques points, on voit le début de l'organisation scléreuse de ces lésions; les cellules hépatiques sont alors rares; les éléments mésenchymateux proliférés sont disséminés avec quelques globules rouges dans les mailles du tissu collagène.

L'autre cas (obs. XVII) nous montre un stade évolutif un peu plus avancé. Cliniquement, l'hypertension portale se manifestait déjà par un peu de circulation collatérale et de l'œdème des jambes. Anatomiquement, les lésions sont moins violentes : ici, ce ne sont plus des atrophies inflammatoires brutales et étendues; il s'agit plutôt d'atrophie progressive des travées qui se produit cependant que la trame s'épaissit, que les sinusoides se congestionnent. Bien des altérations de ce genre sont déjà scléreuses et, déjà refoulées par l'hyperplasie nodulaire, ébauchant l'annulation cicatricielle.

L'aspect des cirrhoses évoluées nous a été montré par deux cas : une cirrhose atrophique et une cirrhose hypertrophique, où nous avons pu prélever le foie avant toute cadavérisation. Nous ne décrirons pas l'aspect bien connu de la sclérose annulaire. L'étude du chondriome des cellules hépatiques montre sa conservation générale; cependant, en bordure des travées scléreuses, existent de nombreuses dégénérescences homogènes atrophiques cellulaires (fig. 37, 38, 39, 40, 41, 42).

En résumé, tous les cas d'hépatite alcoolique cirrhogène observés précocement montrent bien quels sont les facteurs (asymétrie lésionnelle, atrophie inflammatoire en travées, hypertrophie compensatrice annulante) qui conditionnent l'évolution vers les altérations terminales de la cirrhose telles que nous les montrent couramment les pièces d'autopsie.

II

PATHOGÉNÈSE ET MORPHOGÉNÈSE GÉNÉRALES

Nous avons analysé les caractères, les aspects de quelques variétés d'hépatites diffuses qui diffèrent tant par l'étiologie que par la modalité des associations lésionnelles. Comme nous l'avons déjà dit, nous avons éliminé de cette étude le groupe des hépatites graisseuses et celui des

hépatites pigmentaires sur lesquelles nous ne possédons pas de documents anatomo-cliniques personnels suffisants; nous nous sommes surtout intéressé au groupe d'hépatites où prédomine la dégénérescence homogène atrophique des cellules, génératrice de sclérose, et que nous appellerons les hépatites cytolytiques.

Nous voudrions réunir ici l'ensemble des caractères généraux de ces hépatites en ce qui concerne l'évolution, la pathogénèse, la morphogénèse, et comparer les renseignements que peut nous fournir la pathologie humaine à ceux que nous avons tirés de l'expérimentation.

Les rapports intimes qui existent entre les diverses formes, aiguës, subaiguës ou chroniques, ont été signalés fréquemment. Minkowski (1921), dans un article consacré à la place nosologique qu'il convient de donner à l'atrophie jaune aiguë, a exprimé admirablement l'opinion générale à ce sujet. L'atrophie jaune aiguë n'est pas une maladie autonome, mais une forme grave d'hépatite diffuse aiguë qui se range comme un état intermédiaire entre les formes aiguës légères et les formes chroniques ou cirrloses. Les agents pathogènes sont variables; il est inutile de chercher une cause spéciale; c'est bien plutôt une intensité d'action plus ou moins grande qui conditionne les formes légères et les formes graves, une certaine durée d'action qui détermine les formes aiguës ou les cirrloses.

I. — Les hépatites cytolytiques aiguës.

(HÉPATITE DIFFUSE AIGÜË, LÉGÈRE ET ATROPHIE JAUNE AIGÜË)

L'intensité plus ou moins grande de l'action toxique ou infectieuse détermine, suivant les cas, une hépatite aiguë légère ou une atrophie jaune aiguë mortelle. Il est possible qu'une inflammation aiguë légère puisse subitement se transformer en une désintégration rapide, d'autant plus facilement que les phénomènes diastatiques hépatiques, normalement très intenses, y prédisposent comme pour la cytotéatonécrose du pancréas.

Souvent, ces affections s'accompagnent cliniquement d'ictère. L'ictère biologique latent existe toujours, plus ou moins net, sous forme d'hyperbilirubinémie, de bilirubinurie et d'urobilinurie. On note constamment des signes parcellaires d'insuffisance hépatique plus ou moins accentués : si certaines explorations fonctionnelles sont parfois muettes, il en est d'autres, comme l'épreuve au lévulose ou au galactose, qui, beaucoup plus sensibles, décèlent admirablement la nature hépatique de l'affection.

Quelle est la valeur nosologique exacte de ces altérations parenchymateuses; quelle est, anatomiquement, l'altération primitive, primordiale,

dominante ? Le caractère aigu, souvent récent, de ces affections permet d'envisager cette question plus facilement ici qu'au cours des cirrhoses. S'agit-il d'affections primitivement hépatiques ou canaliculaires ? Avec ces lésions intrahépatiques se pose la question, encore controversée, des affections « dites biliaires », des cholangites, de la cholangie de Naunyn, d'Umber. Certains auteurs étrangers admettent encore l'individualité et l'importance nosologique des inflammations des conduits excréteurs dans bien des cas étiquetés ailleurs : hépatites. Récemment, le professeur Rössle admet leur rôle dans la genèse des cirrhoses « biliaires », à l'exclusion des lésions purement parenchymateuses; il considère ces cas comme très importants pour démontrer que ces cirrhoses avec ictère sont des hépatites chroniques purement interstitielles. S'il est des cas où cette opinion pourrait être soutenue, ce sont bien ceux-là même au cours desquels on note des lésions simultanées du parenchyme et du système biliaire excréteur. Cependant, d'après Versé, d'après nos constatations personnelles, ces termes d'angiocholite, de périangiocholite, de cholangiolite ne correspondent pas aux caractères majeurs de l'affection. Les altérations des canaux excréteurs sont minimes, secondaires et contingentes. Les infiltrations lymphocytaires péricanaliculaires font partie d'un vaste processus de réaction lymphatique inflammatoire, au même titre que l'infiltration et la sclérose de la capsule de Glisson; elles ne sont pas particulières aux syndromes biliaires et vésiculaires et s'observent également au cours de diverses hépatites, mêmes toxiques. Le processus d'hépatite toxi-infectieuse ictérigène ou non ne diffère donc pas essentiellement, selon qu'on l'observe à l'état isolé ou associé à d'autres lésions. Parfois on peut observer l'existence d'une bactériocholie d'élimination ou même, plus rarement, d'une véritable angiocholite secondaire à l'hépatite. Cependant, l'hépatite est le fait primordial, dominant. Ce fait de pathologie hépatique procède d'un principe plus général : la pathologie des organes glandulaires domine celle de leurs conduits excréteurs. La plupart des physiologues admettent que, du point de vue anatomo-clinique, la bronchite pure n'existe pas; il n'y aurait pas de bronchite sans alvéolite et celle-ci réaliserait cliniquement bien des troubles appelés « bronchite ». On pourrait, en paraphrasant cette opinion, dire que, en dehors de la stase biliaire, il n'y a pas d'angiocholite sans hépatite et que, le plus souvent, c'est l'hépatite qui est l'altération primitive et primordiale.

Les multiples phases de l'inflammation diffuse du foie peuvent s'observer dans ces hépatites humaines. La topographie, l'évolution des lésions s'expliquent par le fonctionnement normal et pathologique du lobule tel que nous le montrent les hépatites toxiques expérimentales.

Les formes aiguës, légères, sont bien proches des aspects observés expé-

rimentalement. On y observe la clarification généralisée des cellules du lobule, l'asymétrie des lésions qui sont surtout localisées aux deux pôles lobulaires.

Les formes graves montrent, en outre, l'importance des dégénérescences autolytiques centrolobulaires, dont les caractéristiques sont : la conservation des fibrilles de réticuline, la clarification des cellules, puis leur atrophie avec pycnose, enfin, au stade terminal (atrophie rouge), l'infiltration des mailles réticulées par des globules rouges. Mais il ne s'agit là que d'un aspect plus grave, d'une agression plus brutale de l'agent toxique ou infectieux quel qu'il soit; peut-être même la coalition de plusieurs causes pathogènes peut-elle être parfois incriminée. C'est ainsi qu'Herxheimer signale la recrudescence des atrophies jaunes aiguës en Europe centrale pendant la période qui a suivi la guerre de 1914-1918; il en voit la cause dans le mauvais état général des populations, à la suite de privations prolongées; il note fréquemment, dans les antécédents des malades, des grossesses répétées et l'association d'une infection et d'une intoxication (syphilis ou tuberculose et traitement arsenical, par exemple).

II. — Les hépatites cytolytiques subaiguës.

(ATROPHIE SUBAIGUË OU SUBCHRONIQUE)

Herxheimer, Lepehne ont décrit l'aspect clinique d'atrophies subaiguës ou subchroniques; leur évolution, plus lente que celle des formes aiguës, peut réaliser l'aspect de cirrhoses aiguës avec hypertension portale. Insidieusement, apparaît une ascite modérée, de l'œdème des jambes, de l'atrophie hépatique. Ces auteurs rapprochent ces cas, cliniquement et anatomiquement, des formes aiguës de la cirrhose atrophique de Laënnec (quatre mois d'évolution au minimum). Il s'agit, en somme, de formes intermédiaires entre l'atrophie jaune aiguë et la cirrhose. Nous en avons signalé des exemples dans les hépatites paracholécystiques (obs. IX), dans les ictères infectieux primitifs (obs. X), dans les ictères toxiques (obs. XIII et XIV).

Dans ces formes subaiguës, il faut, croyons-nous, distinguer deux choses : l'atrophie aiguë centrolobulaire plus ou moins cicatrisée (atrophie subaiguë cicatricielle) et l'atrophie subchronique. Il ne s'agit pas d'étapes successives de l'évolution d'une cirrhose, mais d'hépatites d'évolution de moins en moins rapide, de plus en plus lente. Comme le disait justement Rüssle : « Tous les cas d'atrophie subaiguë ou subchronique ne se terminent pas obligatoirement en cirrhose. »

L'atrophie subaiguë centrolobulaire peut évoluer plus ou moins complètement vers la cicatrice. C'est cette évolution particulière qui caractérise notre observation X. Cliniquement, il s'agit d'un ictère grave subaigu et non d'une cirrhose. Anatomiquement, il existe bien un peu de sclérose périportale, mais elle est discrète et surtout d'aspect adulte très ancien. Tout se passe au centre du lobule (fig. 23). Là, on peut voir l'évolution de cellules clarifiées en cellules atrophiques. En d'autres points, les lésions sont plus évoluées et, déjà, s'amorcent des cicatrices centrolobulaires aux dépens des fibres de réticuline hypertrophiées, des cellules de Kuppfer et des globules rouges. Il s'agit donc d'une atrophie subaiguë évoluant incomplètement vers la cicatrisation, comme l'aspect en a été décrit par Herxheimer. Ici, l'on ne peut parler en aucune façon de cirrhose, ni cliniquement, ni anatomiquement; il s'agit d'un processus très différent.

A côté de la cicatrisation plus ou moins complète de l'atrophie aiguë, on observe des atrophies subchroniques dans lesquelles on peut retrouver cliniquement ou anatomiquement les éléments d'une cirrhose, mais parcellaires, incomplets.

Une de nos observations nous a montré l'évolution d'un ictère grave par tétrachloréthane en trois mois (obs. XIV). Cliniquement, on ne saurait parler de cirrhose: il n'en existe aucun signe. Mais, histologiquement, on peut retrouver, minimes, tous les signes de la réaction cirrhogène hépatique (fig. 32 et 33). On trouve, en effet, deux lésions d'âge différent: à la périphérie des lobules, c'est l'atrophie aiguë à son stade terminal, rouge; des globules rouges occupent les mailles déshabitées de la trame réticulée. En outre, dans la zone périportale d'atrophie subchronique, existent de très petits îlots hyperplasiques arrondis qui refoulent le tissu voisin, dont la réticuline se tasse pour former autour du nodule comme une capsule conjonctive. Dans ce cas, la succession des altérations semble avoir été la suivante: atrophie subchronique terminée par une atrophie aiguë mortelle. Les lésions apparues tout d'abord montrent une ébauche de réaction nodulaire. C'est un aspect intermédiaire entre la cirrhose rapide et l'atrophie subaiguë. Que le processus ait été un peu moins brutal et l'on pouvait parler ici d'une cirrhose compliquée d'atrophie aiguë secondaire.

Il existe des cas, plus chroniques, plus proches de la cirrhose. Nous en avons observé plusieurs aspects dans la collection d'ictères graves primitifs de notre maître Ch. Oberling. Seule l'intensité de la perte de parenchyme leur donne un caractère un peu particulier: le foie est très atrophique et très irrégulièrement nodulaire.

Enfin, dans ce groupe de faits, l'affection peut débiter insidieusement et se terminer par une atrophie aiguë avec ictère grave sans que jamais.

ni histologiquement ni cliniquement, apparaisse un signe de cirrhose (obs. XV). L'aspect morbide est réalisé par la succession d'atrophie hépatique d'abord périportale, puis centrolobulaire.

En résumé, il s'agit ici de formes de transition entre hépatite aiguë et hépatite chronique, plutôt que de l'évolution vers la chronicité de formes primitivement aiguës.

III. — Les hépatites cytolitiques chroniques.

(CIRRHOSES)

La dégénérescence homogène atrophique, particulièrement intense dans les formes aiguës et subaiguës, s'accompagne constamment de sclérose, de réticulose et de réaction parenchymateuse compensatrice ; mais celles-ci sont pauvres et incomplètes. Dans les processus plus lents, plus chroniques, elles dominent la scène au contraire pour déterminer le tableau évolutif de la cirrhose ; mais, dans l'ensemble, la marche des altérations ne diffère pas essentiellement.

La cirrhose, en effet, pour se développer, demande le concours simultané de plusieurs circonstances (action pathogène minime, souvent et longtemps répétée).

1° LA SCLÉROSE EST UNE SCLÉROSE CICATRICIELLE ; ELLE S'INSTALLE LÀ OU ONT EU LIEU LES DESTRUCTIONS CELLULAIRES. — Ce fait est nié par le professeur Rössle. Il est évident que, sur une même coupe, on ne peut voir à la fois et les altérations cellulaires initiales et les cicatrices scléreuses terminales. D'autre part, les matériaux d'autopsie concernent des lésions évoluées et remaniées qui enseignent peu de chose relativement à la pathogénie de la sclérose ; mais, lorsqu'on pratique comme nous l'avons fait des biopsies hépatiques sur de nombreux cas plus ou moins évolués, la comparaison des divers aspects démontre ce fait de façon indiscutable.

Jamais les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires ne sont à l'origine de la sclérose. Actuellement, ce fait primitivement démontré par Brault est admis par tous. Même quand, expérimentalement, la voie d'introduction toxique est le système porte, la lésion n'est pas localisée au voisinage de la veine porte. Si plus tard les veines sont enserrées dans la gangue fibreuse, cet enserrement n'est pas particulièrement prédominant à leur niveau ; la cirrhose n'est jamais anatomiquement veineuse. Elle n'est jamais non plus biliaire. Les hépatites appelées parfois cholangitiques et cholangiolitiques constituent une partie importante de notre documentation anatomo-clinique : jamais nous n'avons observé de sclérose à point de départ biliaire. Il existe bien, dans ces cas, des infiltrations mono-

nucléées dans les mailles du tissu conjonctif de l'espace porte, comme au cours de toutes les hépatites subaiguës de quelque nature qu'elles soient; souvent, ces infiltrations forment une couronne autour des canaux biliaires, réalisant « la périangiocholite » décrite par certains auteurs. Parfois toute la région portale est scléreuse et le tissu collagène forme un manchon autour des vaisseaux ou des conduits excréteurs. Ces aspects, fréquemment observés, s'expliquent bien facilement par la topographie et le trajet des voies lymphatiques qui drainent les espaces interstitiels et traversent les espaces portes et la capsule de Glisson. Il s'agit là d'une simple réaction lymphatique secondaire à l'hépatite : elle peut, à la rigueur, expliquer certains épaisissements de la capsule de Glisson, certaines scléroses de l'espace porte; elle n'explique pas la sclérose cirrhotique. En fait de topographie dans l'espace de Kiernan, il n'existe pas plus de cirrhose biliaire que de cirrhose veineuse. Quelle que soit la voie suivie par l'agent nocif, la sclérose s'installe toujours soit dans la zone de contact entre lobule et espace porte, soit en plein lobule au lieu et place d'une travée d'atrophie inflammatoire. Elle succède donc à des altérations parenchymateuses.

2° L'ATTEINTE PARENCHYMATEUSE EST CONSTANTE DANS LA CIRRHOSE CONFIRMÉE. — Elle existe même dans des régions non encore sclérosées. Elle dénote le caractère évolutif de l'affection.

Pour affirmer sans erreur cette atteinte, il faut étudier des coupes d'autopsies recueillies à l'abri de toute autolyse cadavérique. Cette atteinte parenchymateuse varie suivant les formes de cirrhose et surtout suivant la nature des accidents terminaux. Elle est toujours marquée soit au voisinage des travées fibreuses, soit à distance, sous forme de dégénérescence atrophique avec pycnose du noyau ou de mitochondriolyse. Souvent, les mitochondries apparaissent arrondies ou clairsemées sous forme de plastas. Les canalicules biliaires intercellulaires sont dilatés, moniliformes, occupés souvent par des trombi biliaires. Des amas pigmentaires se réunissent dans certaines cellules, en épargnant d'autres. A côté de ces altérations cellulaires, se voient des figures d'hyperplasie.

Cependant, on pourrait dire que toutes ces dégénérescences cellulaires sont consécutives aux défaillances terminales. L'expérimentation nous a apporté une preuve du contraire. Les biopsies prélevées sur des hépatites chroniques au début de leur évolution, en apportent une autre, définitive. Déjà nettes aux colorations cytologiques courantes, ces dégénérescences le sont encore plus aux techniques mitochondriales (fig. 35 et 36). Il nous paraît donc certain qu'au cours de l'évolution des cirrhoses, l'atteinte parenchymateuse est constante et présente les mêmes caractères et les mêmes dispositions que dans les cirrhoses expérimentales.

Cette atteinte des cellules nobles, qui caractérise toutes les hépatites, se retrouve même lorsque la cirrhose annulaire est constituée ; l'hépatite continue donc son évolution.

3° LES ÉTAPES DE LA CIRRHOSE. — En choisissant parmi les divers cas examinés (quelles que soient leurs circonstances étiologiques), on pourrait reconstituer complètement l'évolution schématique de l'inflammation lobulaire dans les hépatites cirrhogènes telle que l'expérimentation nous la montre. Les maillons extrêmes de cette chaîne seraient, d'une part, les observations I et II qui nous montrent des lésions récentes d'hépatite diffuse aiguë légère, et, d'autre part, les observations IX, XVI et XVII, où nous voyons débiter le processus cirrhotique.

L'étude des pièces humaines fait plus que de confirmer les données expérimentales : là où l'expérience s'arrête, la pathologie continue et nous montre les stades successifs du processus anatomique de la cirrhose au complet. Et même (obs. XI), nous avons pu voir la transformation des altérations chez un même malade grâce à deux prélèvements, l'un biopsique, l'autre nécropsique, recueillis à deux ans de distance. Ces renseignements permettent d'aborder l'étude des étapes de la cirrhose.

Il est difficile de préciser exactement quand débute la cirrhose. A partir du moment où la réaction généralisée du lobule est constituée, où l'hépatite a atteint le stade des altérations multipolaires, le processus cirrhotique peut faire son apparition.

Nous avons divisé l'évolution du processus scléreux en trois étapes : étape insulaire, étape interinsulaire, étape annulaire. Il ne s'agit pas de périodes qui se suivent avec une rigueur mathématique. Dans chacune, la sclérose succède et s'associe à des dégénérescences cellulaires. L'évolution de tous ces éléments n'a pas toujours la même allure ; ainsi le processus insulaire, périportal, évolue progressivement : c'est une lésion de « fond » qui apparaît la première et ne s'arrête plus. A l'inverse, le processus interinsulaire est souvent la conséquence de poussées subaiguës, si fréquentes au cours de la cirrhose.

A) *L'étape insulaire*. — La sclérose insulaire périportale est l'altération qu'on observe le plus précocement ; c'est la lésion la plus commune des foies humains : c'est le début de toute cirrhose. Si l'on a la chance d'avoir des coupes assez tôt dans l'évolution, on voit nettement la périphérie de l'espace de Kiernan occupée par des îlots de cellules rondes qui sont parsemées dans les mailles du réticulum de charpente ; toutes ces cellules ont les caractères des lymphocytes (fig. 34 et 42). Au début, cet îlot est particulièrement homogène ; mais bientôt le noyau cellulaire s'allonge, des fibroblastes apparaissent et, en même temps, les fibrilles de réticuline s'épaississent et prennent la coloration du collagène. Ces fibrilles se con-

tinuent progressivement avec le tissu de charpente de l'espace (fig. 38). C'est l'ilot lymphoconjonctif. Rien ne caractérise plus spécialement les différents temps de cette sclérose insulaire, mais toujours elle conserve de l'espace primitif la même disposition étoilée. C'est aux pointes de ces

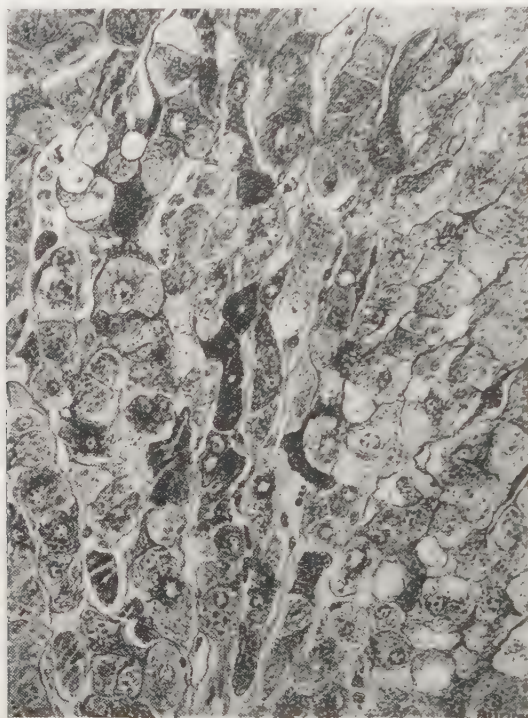


FIG. 37. — Obs. XIX. — Cirrhose hypertrophique alcoolique.
Pointe d'extension scléreuse périportale (bleu de Masson).

Au sein de cellules volumineuses, on remarque, au centre de la figure, l'extrémité d'une pointe scléreuse que continuent des lésions de cellules homogénéisées accompagnées de fibrilles hyperplasiées de réticuline.

étoiles fibreuses qui se dirigent vers l'espace porte le plus proche qu'il faut demander le mode d'extension de la sclérose (fig. 37); là, en effet, les fibrilles d'Oppel subissent très vite un épaissement anormal et encerclent les cellules hépatiques. Le fait tient à une disposition anatomique normale : entre les espaces de Kiernan, les fibrilles de réticuline ont normalement une densité plus marquée. L'évolution extensive de la

cirrhose est orientée autant par l'importance locale de la charpente fibrillaire préexistante que par la prédominance des dégénérescences parenchymateuses.

C'est au cours de cette sclérose périportale progressive que l'on peut observer ces aspects que l'on a mal nommés néo-canalicules biliaires. Leur présence ne veut pas dire que la cirrhose soit plus « biliaire » ou plus « ictérigène » qu'une autre. Leur importance semble plutôt en rap-

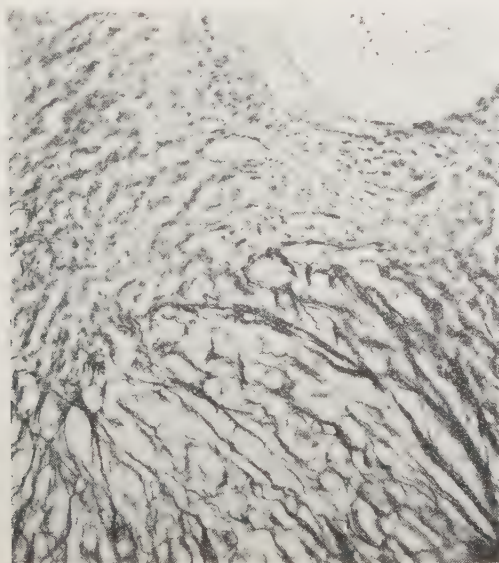


FIG. 38. — Obs. XIX. — Cirrhose hypertrophique alcoolique. Espace porte et réticuline du lobule (Bielschowsky).

A la périphérie de l'espace porte dont on distingue la veine porte, on saisit la transition entre le tissu collagène et le réseau de réticuline.

port avec l'acuité de l'hépatite cirrhogène. On connaît les opinions différentes à leur sujet. Noël Fiessinger distingue les canalicules de communication, les canalicules de néoformation et les pseudo-canalicules par atrophie trabéculaire. Nous n'insisterons pas sur ce détail ; signalons seulement qu'ils ne peuvent servir à individualiser une variété de cirrhose.

B) *L'étape interinsulaire* est plus complexe ; elle comporte plusieurs modalités.

La sclérose interinsulaire peut être réalisée rapidement par la seule

cicatrisation de *grandes travées d'atrophie trabéculaire inflammatoire*, comme nous en avons observé dans certaines hépatites alcooliques cirrhogènes (obs. XVI et XVII) ou infectieuses (obs. V, VI, VII, IX, XI et XII). Ces lésions dégénératives traversent parfois plusieurs lobules réunissant les régions centrolobulaires entre elles et aux espaces portes. Ces travées, qui semblent le fait de poussées subaiguës d'hépatite, sont déjà interinsulaires et, lorsque la sclérose s'y installe, elle est d'emblée interinsulaire et bien près de devenir une cirrhose annulaire (fig. 20 et 34).

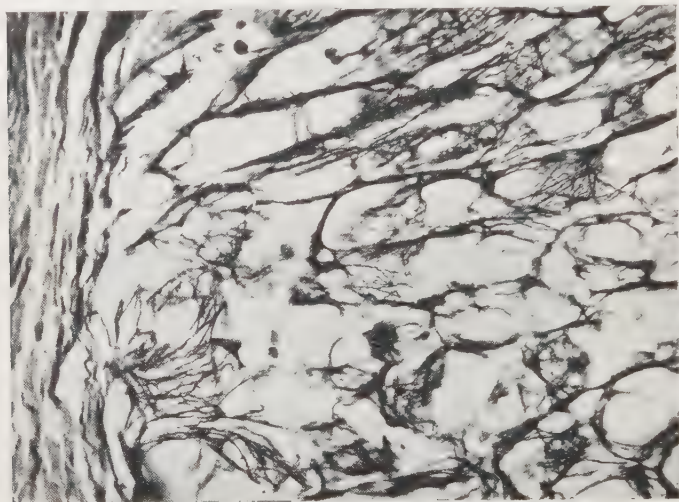


FIG. 39. — Obs. XIX. — *Cirrhose hypertrophique alcoolique.*
Réticuline périportale (Bielschowsky).

Autre point de la périphérie de l'espace porte. Aspect de la résille de réticuline.

En général, la sclérose interinsulaire se produit de façon moins massive, plus parcellaire. Il existe des îlots périportaux et médiolobulaires. Ces îlots se réunissent par leurs pointes. Certes, la formation lympho-conjonctive est possible ; mais elle n'est pas nécessaire. La raison de cette convergence réside dans la réticulose. Cette hyperplasie généralisée des fibrilles de la trame est plus intense entre deux régions altérées. Elle complète et unifie les cicatrices scléreuses voisines, si bien qu'on n'en peut bientôt plus reconnaître les limites. Sur une même coupe, on peut voir les différentes étapes de la réticulose : d'abord simple épaissement des fibrilles décelables seulement par les imprégnations métalliques, puis

fibrilles de collagène visibles par les méthodes trichromiques entre la cellule de Kuppfer d'une part et la cellule hépatique de l'autre; enfin, solides travées de collagène enserrant les cellules hépatiques le plus souvent en voie de dégénérescence, parfois en pleine atrophie.

Il nous a semblé que si la sclérose insulaire est le plus souvent secondaire à l'îlot lymphoconjonctif, la cirrhose interinsulaire s'explique et par les poussées successives d'atrophie hépatique et par la réticulose. On comprend, dès lors, que plus les cicatrices sont rapprochées, plus cette

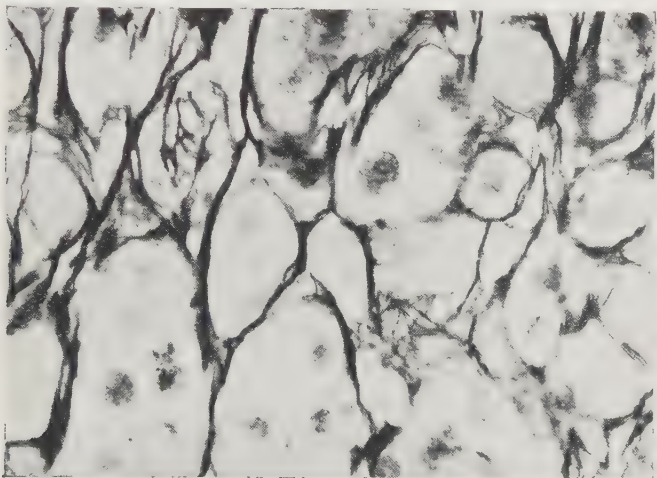


FIG. 40. — Obs. XIX. — Cirrhose hypertrophique alcoolique.
Réticuline lobulaire (Bielschowsky).

Détail de la trame de réticuline. On voit au centre un capillaire avec une cellule de Kuppfer qu'une fibrille foncée sépare de la cellule voisine.

cirrhose interinsulaire est précoce et plus elle est serrée : l'épaississement d'abord, la multiplication ensuite de la réticuline s'orientent suivant les lignes d'attraction. Ainsi se fait lentement la transformation de l'îlot en une bande.

c) *L'étape annulaire* fait suite automatiquement aux précédentes. C'est la lésion prépondérante des cirrhoses alcooliques ; mais elle ne leur est pas particulière, car, à notre avis, toute cirrhose dont la durée est suffisamment longue prend cette disposition annulaire. Nous l'avons aussi bien observée après un syndrome de Hanot que, sous la capsule de Glisson, dans les cirrhoses périhépatogènes paracholécystiques. Le temps néces-

saire à ce modelage annulaire de la sclérose est variable selon les cas. Nous avons déjà signalé certaines hépatites (alcooliques ou non) dans lesquelles l'importance des zones atrophiées facilite l'apparition rapide de cirrheses interinsulaires et annulaires. Dans d'autres cas où l'inflammation est parcellaire, l'évolution est plus lente. L'observation XI, par

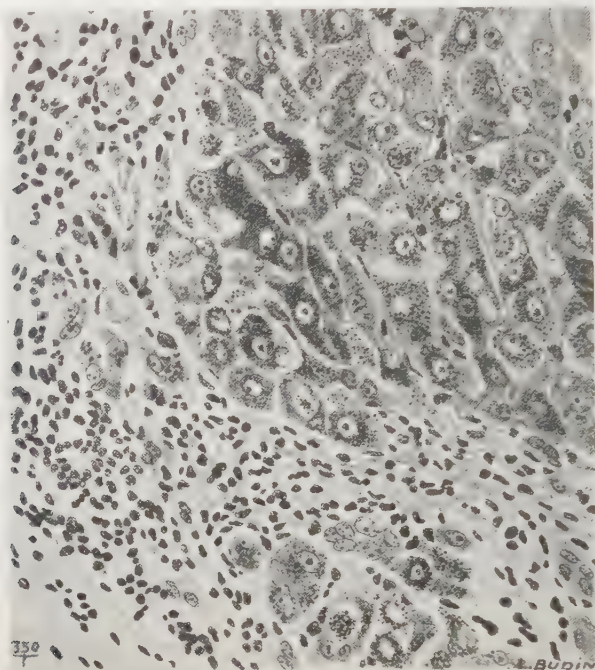


FIG. 41. — Obs. XX. — *Cirrhose atrophique alcoolique. Chondriome périportal* (mitochondries : Regaud).

La sclérose annulaire englobe quelques cellules qui persistent encore et dont le chondriome ne s'efface que lentement. En bordure de la sclérose, nombreuses altérations du chondriome à type de dégénérescence homogène atrophique.

exemple, nous a permis de comparer des coupes à deux ans d'intervalle ; la première coupe, biopsique, montre une hépatite infectieuse avec sclérose interinsulaire, et la seconde, nécropsique, est celle d'une cirrhose annulaire établie. Il a donc fallu, dans ce cas, deux ans pour parcourir ces deux étapes (fig. 29 et 30). La disposition en anneau reproduit rarement la structure lobulaire normale ; presque toujours, et précocement, il y a segmentation du lobule par suite de la sclérose centrolobulaire.

Pour quelle raison ces travées scléreuses, qui se coupent d'abord à angle aigu, prennent-elles cette disposition en cercle ? Ce sont les *îlots d'hypertrophie parenchymateuse nodulaire paraportale* qui manifestent leur présence par l'annulation des cicatrices. Ils refoulent les travées cicatricielles déterminant ainsi cet aspect annulaire des cirrhoses évoluées. L'importance de ce rôle de l'hypertrophie compensatrice, que Kretz le premier souligna, ressort de l'étude de nos préparations.

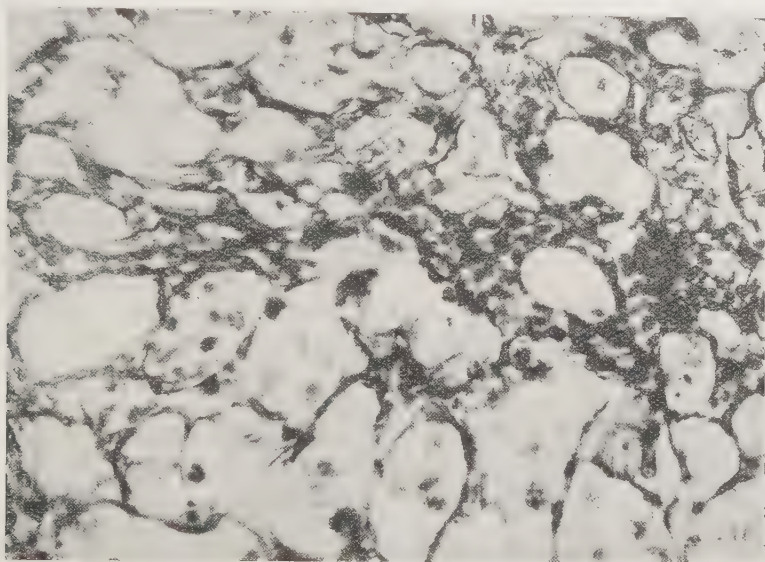


FIG. 42. — Obs. XX. — Cirrhose atrophique alcoolique.
Réticuline périportale et îlot lymphoconjonctif (Bielschowsky).

Dans les mailles de réticuline hypertrophiées et multipliées, on note de nombreux noyaux de cellules mononucléées.

Kretz, dans la description qu'il donnait de ce processus, parlait d'hyperplasie et d'hypertrophie compensatrices. Sa conception personnelle a été combattue par De Leuw sur plusieurs points. Tout d'abord, De Leuw n'admet point que l'on puisse interpréter le gigantisme cellulaire comme une hypertrophie de nivellement : il le considère comme un phénomène de dégénérescence toxique. Enfin, après des mensurations minutieuses, cet auteur conclut que l'hypertrophie est rare dans les cirrhoses. Les grandes étendues de parenchyme dépourvues de vaisseaux seraient dues, pour lui, à la destruction par la sclérose des veines centrales.

Actuellement, avec Noël Fiessinger, on pense généralement que les monstruosités et les hyperplasies cellulaires sont des phénomènes irritatifs ; mais, à côté de ces aspects, on ne saurait cependant nier l'existence d'un véritable processus d'hypertrophie nodulaire sur lequel, récemment, insistaient encore le professeur Favre et le professeur agrégé Ch. Oberling. Dans différents cas nous avons pu observer toutes les étapes de cette hypertrophie nodulaire qui modèle la cirrhose annulaire. Déjà au cours d'un ictère grave par le tétrachloréthane, nous avons signalé de très petits îlots nodulaires parenchymateux qui n'ont pu réaliser une cirrhose annulaire, mais en ont ébauché la formation. Le refoulement par le nodule des fibres de réticuline dessine une capsule conjonctive à sa périphérie (fig. 33). C'est là la démonstration du rôle de ce processus dans l'annulation de la cirrhose. De nombreuses biopsies hépatiques montrent cette annulation à des stades variables. En général, l'hypertrophie nodulaire apparaît précocement avant que la cicatrisation soit complète, si bien que le tissu conjonctif, en se tassant, se modèle sur les nodules. L'apparition de cette réaction parenchymateuse se fait, en général, dans la région paraportale.

C'est probablement, aussi, ce processus qui conditionne les deux grands aspects de la cirrhose : la cirrhose atrophique et la cirrhose hypertrophique. Rien ne permet, sur une coupe, de les distinguer ; seule la pesée du foie peut les définir ; les différences cliniques entre l'une et l'autre sont assez vagues ; il semble que l'hypertrophie compensatrice soit plus intense dans la cirrhose hypertrophique et, alors, que le pronostic soit un peu plus favorable (Chauffard, Noël Fiessinger).

Les conditions qui régissent l'hypertrophie ou l'atrophie du foie cirrhotique sont assez obscures. Le professeur Rössle émet une hypothèse séduisante : l'atrophie ou l'hypertrophie seraient conditionnées par l'état du foie avant l'apparition de la sclérose, avant le modelage de la cirrhose. Certains faits semblent plaider en faveur de cette thèse. L'hypertrophie nodulaire modelante apparaît parfois très précocement, en même temps que les atrophies inflammatoires en travées, bien avant la sclérose interinsulaire. A cette étape précoce de l'hépatite chronique cette hypertrophie peut se développer à l'aise ; dans certains cas elle est intense et étendue, dans d'autres elle est restreinte. Ce n'est qu'ultérieurement que se densifient les cicatrices : à ce sujet, on pourrait dire que l'hypertrophie nodulaire ne refoule pas les cicatrices, mais bien les atrophies préscléreuses et que la sclérose se moule au fur et à mesure de son apparition sur les nodules hyperplasiques préexistants.

Ainsi, au stade d'hépatite chronique, l'hypertrophie nodulaire existe déjà : c'est elle, en partie, qui fait prévoir l'évolution ultérieure vers

l'annulation. Selon son importance, elle conditionne la nature atrophique ou hypertrophique de la cirrhose qui s'installe.

Ainsi, la cirrhose annulaire tire son aspect de multiples circonstances conjuguées. Parmi celles-ci, la réaction généralisée du lobule, la topographie bipolaire des cicatrices, la réticulose, l'hypertrophie nodulaire modelante paraportale sont particulièrement importantes.

D) *Les altérations terminales.* — Dans certaines pièces d'autopsie, la sclérose est moins localisée : ce sont les cirrloses diffuses dont Gilbert et Castaigne avaient voulu, jadis, faire un type anatomo-clinique. En réalité, dans toute cirrhose cette sclérose diffuse, aboutissant logique de la réticulose diffuse, peut s'observer en certains points. Les cellules sont alors séparées les unes des autres, isolées dans des logettes fibreuses. C'est un processus banal, mais, pourrait-on dire, d'autant plus étendu que la cirrhose est plus avancée. C'est la dernière étape des cirrloses, celle où les anneaux se serrent et où la réticulose s'accroît sur les derniers débris de parenchyme hépatique. L'étape de cirrhose diffuse est l'étape terminale de la cirrhose ; c'est la défaite totale et définitive de l'élément noble par la sclérose.

Enfin, les cirrhotiques meurent souvent en plein ictère grave et, au cours de la période terminale, les altérations cellulaires dégénératives s'étendent considérablement : dans le groupe de ces altérations, nous rangeons les îlots plus ou moins étendus de dégénérescence graisseuse centrolobulaires ou périportaux. Nous y rangeons aussi les dégénérescences graisseuses massives auxquelles Noël Fiessinger et Paul Brodin ont attribué l'apparition successive de l'ictère et de l'ascite dans ce qu'ils ont appelé le *syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses*.

Tels sont les caractères généraux qui se retrouvent dans toutes les hépatites chroniques évolutives. Cependant, chaque cas de cirrhose a son aspect particulier qui dépend des multiples combinaisons lésionnelles possibles, les aspects différents ne résultant pas d'étiologies diverses. Toutes les variétés d'hépatites chroniques ou de cirrloses peuvent être réalisées indifféremment par divers agents nocifs. Une classification purement anatomique de ces aspects serait possible ; mais, comme le dit justement Rössle, « elle n'intéresserait personne, même pas les anatomistes ».



Il nous a semblé que le *caractère distinctif* de toutes les formes que nous avons étudiées est bien la dégénérescence homogène atrophique, avec pycnose du noyau de la cellule hépatique. C'est pourquoi nous avons

groupé toutes ces variétés d'hépatites sous le nom d'*hépatites cytolitiques*.

La lésion de fond est, pour celles-ci comme pour les hépatites grasses ou pigmentaires, une hépatite diffuse généralisée intéressant tous les éléments parenchymateux du lobule qui sont tous plus ou moins « clarifiés ». Cette réaction généralisée est la lésion fondamentale, indispensable ; d'après quelques cas récents encore inédits dans lesquels nous sommes efforcés de juxtaposer les épreuves fonctionnelles et les techniques cytologiques les plus précises, c'est à cet état anatomique du lobule que correspond le début de l'insuffisance fonctionnelle hépatique.

Cette réaction lobulaire diffuse est commune à toutes les hépatites diffuses toxi-infectieuses, quelles qu'elles soient. Mais sur ce fond d'*hépatite diffuse simplement réactionnelle* peuvent se greffer ultérieurement divers processus dégénératifs : *surcharge grasseuse, pigmentaire* ou simplement mort et *dégénérescence atrophique* de la cellule. Lorsque cette dernière prédomine, et c'est le cas dans les variétés les plus courantes, elle donne à l'affection l'aspect très particulier des hépatites cytolitiques.

LES HÉPATITES DE LA CHOLOSTASE

On a longuement discuté dans ces dernières années sur les caractères de l'ictère et sur la nature des lésions du foie dans la stase biliaire. Nous voudrions étudier, autant par l'expérimentation que par la pathologie, le groupe nosologique des hépatites cholostatiques qui peuvent être opposées aux hépatites diffuses toxiinfectieuses.

Dans ce groupe morbide, la cause pathogène primordiale est mécanique et siège hors du foie, sur les voies biliaires : c'est l'obstruction cholédocienne. La stase biliaire qui en résulte détermine l'apparition d'une inflammation hépatique d'origine biliaire qui conditionne l'ictère et la sclérose. Ainsi donc, cette stase biliaire reste le fait nécessaire et dominant ; elle marque de son empreinte et le tableau clinique et les aspects anatomo-pathologiques ; sa disparition entraîne l'arrêt de l'évolution pathologique.

*
**

D'après la définition même que nous venons de donner des hépatites cholostatiques, d'après les faits établis sur l'observation médico-chirurgicale, tout semble avoir été dit sur l'ictère et la cirrhose qui suivent l'établissement de la stase biliaire : la cholostase est suivie d'ictère ; cet ictère ne s'accompagne pas de signes importants d'insuffisance fonctionnelle hépatique ; il y a stase biliaire sans hépatite dégénérative diffuse surajoutée. Cependant, l'analyse approfondie de la stase biliaire, de ses modalités, de ses conséquences, révèle, à l'inverse, qu'il est peu de processus aussi complexes et aussi controversés.

C'est qu'en effet, en pathologie humaine, tous les cas ne sont pas exactement comparables. Ici encore, comme dans les hépatites toxi-infectieuses, toutes les transitions existent entre les stases aiguës et les stases chroniques. Les stases aiguës, intenses, réalisent l'hydrohépatose de Mac Master et Peyton Rous, l'obstruction maligne de Judd et Counseller et les stases progressives, récidivantes, chroniques, sont susceptibles d'entraîner la cirrhose cholostatique. Il est possible aussi de voir stase et infection associées à des degrés divers.

Il n'est pas jusqu'aux résultats expérimentaux qui ne soient venus, par des résultats contradictoires, apporter, en apparence, la confusion dans

cette question. Il y a, en effet, les différences de détails, plus ou moins importantes, entre les effets de l'obstruction cholédocienne chez l'homme et chez les différents animaux de laboratoire. C'est ainsi que le lapin possède normalement une bilirubinémie tellement basse qu'elle est très difficile à évaluer; mais, après une ligature du cholédoque, elle augmente rapidement pour atteindre un taux élevé avec une bilirubinurie réduite et une coloration variable des conjonctives. Le chien, au contraire, par suite d'un seuil de bilirubine peu élevé, présente dans les mêmes conditions une bilirubinurie intense, avec une augmentation restreinte du taux de la bilirubinémie.

Il est donc nécessaire, dans l'interprétation des faits et dans le choix du matériel expérimental, de tenir compte des particularités de chaque espèce animale; et même, on ne saurait trop montrer de prudence dans la comparaison des résultats expérimentaux avec les faits de pathologie humaine. On ne peut mieux exprimer ceci qu'en citant Claude Bernard (1): « Il y a deux choses à considérer dans le phénomène de la vie : les propriétés fondamentales des éléments vitaux qui sont générales, puis, des arrangements et des mécanismes d'organisation qui donnent les formes anatomiques et physiologiques spéciales à chaque espèce animale. Or, parmi tous les animaux sur lesquels le physiologiste et le médecin peuvent porter leur expérimentation, il en est qui sont plus propres les uns que les autres aux études qui dérivent de ces deux points de vue. » C'est pourquoi nous avons accumulé, à l'aide des techniques les plus précises (biopsies, imprégnations argentiques, techniques mitochondriales), des documents expérimentaux et pathologiques sur l'ictère par rétention et la cirrhose cholostatique.

(1) BERNARD (CL.) : *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, 1903, p. 195.

LA CHOLOSTASE EXPÉRIMENTALE

La complexité pathogénique de la cholostase expérimentale reconnaît deux raisons fondamentales : les réactions variables des divers animaux de laboratoire aux ligatures cholédociennes et la multiplicité des facteurs qui conditionnent l'ictère par rétention parmi lesquels l'un, la stase biliaire, est nécessaire et suffisant, les autres, au contraire, sont accessoires et surajoutés.

I. — LE CHOIX DU MATÉRIEL EXPÉRIMENTAL

La comparaison entre les diverses modalités réactionnelles de plusieurs animaux et la recherche des causes de cette diversité sont des plus intéressantes; mais on ne peut, des résultats obtenus, tirer d'arguments péremptoirs. C'est pourquoi le choix de l'animal sur lequel on veut expérimenter a une importance capitale.

1° *Le chien* présente des inconvénients importants pour l'étude de la cholostase.

Noël Fiessinger et M. Lyon-Caen, les premiers (1910), ont montré combien il est difficile d'obtenir, chez cet animal, une hyperbilirubinémie franche avec ictère soit par ligature, soit même par intoxication purement hépatolytique; ils ont même signalé, alors, qu'il leur a été parfois impossible de provoquer, par ligature du cholédoque, « non seulement la coloration conjonctivale jaune intense, mais encore la cholémie », bien que les lésions hépatiques aient correspondu exactement à celles qu'on observe au cours des ictères par rétention chez l'homme; ils en voient la raison dans l'insuffisance d'apport pigmentaire, dans l'inhibition rapide de la sécrétion de la cellule hépatique et dans la résistance des canalicules biliaires chez le chien; ils montrent l'apparition d'ictère après injections d'hémoglobine. Ces constatations ont été confirmées par les travaux ultérieurs.

Peyton Rous et L. Larimore (1920), Mac Master et Peyton Rous (1921) obtiennent de la bilirubinurie sans bilirubinémie et sans ictère. Ils en voient la raison dans le fait que le seuil rénal de la bilirubine est tellement bas que le pigment ne traduit pas sa présence dans le sang, mais dans les urines. Le plasma du chien est en effet normalement incolore et dépourvu de bilirubine, contrairement à ce qu'on observe chez l'homme

(Hijmans van den Bergh et Snapper) ; on observe couramment, chez cet animal, de la bilirubinurie sans bilirubinémie, rarement les deux associées, jamais de bilirubinémie sans bilirubinurie. On pourrait observer un ictère physiologique après un jeûne de vingt-quatre heures. Ces auteurs concluent que, chez le chien, l'examen des urines est un meilleur critère de métabolisme biliaire que l'examen du sang.

Enfin, Haberland (1924) s'étonne à son tour de n'obtenir aucun ictère et seulement de la bilirubinurie; il déclare n'avoir trouvé dans la littérature aucune donnée à ce sujet. L'infection secondaire, soit par les voies biliaires, soit par le sang, amenant la production d'un ictère, cet auteur, et après lui Garnier et Prieur, en concluent que l'ictère par rétention nécessite une lésion inflammatoire du foie, surajoutée. Nous reviendrons ultérieurement sur cette question primordiale.

Les lésions histologiques provoquées chez le chien par la stase biliaire sont, aussi, très différentes de ce qu'on observe chez d'autres animaux et chez l'homme. Hiyeda Kentaro signale que le chien ne présente pas de « nécroses ictériques » comme le lapin ou l'homme; vers la deuxième ou troisième semaine de la ligature, on observe chez lui une clarification intense des cellules hépatiques; cette réaction particulière serait due, d'après les expériences de cet auteur, à ce que le foie du chien est plus sensible à la bile que celui du lapin; elle extérioriserait une inflammation diffuse due à l'infiltration de la bile « par diapédèse », alors que, chez le lapin, il y aurait irritation locale par « rhexin », par effraction pourrait-on dire. En outre, la prolifération conjonctive manque presque complètement chez le chien.

2° *Le singe*, d'après Mac Master et Peyton Rous, ne présente pas de bilirubinémie normale, tout comme le chien. On observerait de l'ictère sanguin au cinquième jour, de l'ictère tissulaire au huitième jour ; mais, presque toujours, la ligature cède vers le dixième jour.

3° *Le lapin* ne présente, certes, pas des réactions en tous points comparables à celles de l'homme. Cependant, elles s'en rapprochent suffisamment pour permettre des comparaisons utiles. Noël Fiessinger et L. Roudowska observent chez cet animal un ictère conjonctival et sanguin net. Peyton Rous et L. Larimore obtiennent des résultats analogues; ils citent les travaux de Quinke, d'Hoppe Seiler qui ont montré que le lapin et le cobaye font huit fois plus de bile que le chien et douze fois plus que l'homme, ce qui pourrait être rapproché de la facilité et de la rapidité particulières avec lesquelles survient la cirrhose. Chez le lapin, l'infection secondaire spontanée serait rare, alors qu'elle est fréquente chez le chien. Enfin Hiyeda Kentaro montre combien les lésions cholostatiques du lapin sont proches, quoique différentes de celles de l'homme. Toutes ces notions

font que le lapin est encore actuellement l'animal le plus favorable à l'étude de la stase biliaire expérimentale. C'est pourquoi nous avons utilisé cet animal pour nos expériences actuelles.

II. — LES DIVERS FACTEURS DE L'ICTÈRE ET DE LA CIRRHOSE CHOLOSTATIQUE

L'importance de la stase biliaire a été diversement comprise. Nous pensons, avec la majorité des auteurs, avec Peyton Rous et Larimore, avec Mac Master et Peyton Rous, avec Hiyeda Kentaro et d'autres, qu'elle est primordiale et conditionne toutes les manifestations morbides, ictère et cirrhose. Mais nous avons déjà signalé l'opinion inverse qui croit nécessaires une infection ou une intoxication surajoutées.

L'expérimentation a permis d'étudier la part respective des facteurs qui peuvent intervenir dans la pathogénèse d'un ictère chronique par rétention. Il existe, croyons-nous, un facteur primordial, parfois unique, la stase biliaire et des facteurs accessoires, surajoutés, d'importance variable selon les cas.

A) **Le facteur « stase biliaire pure ».** — Les expériences de Saunders (1795), de Wickam Legg (1873), de Charcot et Gombault (1876), de Chambart (1877), de Beloussow (1894), de Lahousse (1877) avaient été pratiquées sans asepsie : de ce fait l'infection surajoutée était constante. Cependant, très rapidement, les expérimentateurs se préoccupèrent d'éliminer ce facteur surajouté à la stase biliaire. Les premiers, Ribadeau-Dumas et Lecène (1904) pratiquèrent des ligatures du cholédoque chez le cobaye en observant les règles d'une asepsie chirurgicale rigoureuse. Noël Fiessinger, dans sa thèse (1908), puis avec Lyon-Caen (1910), puis avec L. Roudowska (1914), étudia également le rôle de la stase non compliquée d'infection. Depuis, les expériences de ce genre se sont multipliées. Toutes ces ligatures aseptiques du cholédoque ont abouti à la démonstration indiscutable que la stase biliaire est le facteur primordial qui, à lui seul, suffit à provoquer ictère et cirrhose, les autres n'entrant en jeu que pour modifier ou accentuer ses effets.

Les expériences que nous avons entreprises confirment ces faits définitivement acquis actuellement. Au cours de ligatures du cholédoque chez le lapin, pratiquées avec les précautions les plus rigoureuses, telles qu'après tant d'autres les recommande Haberland, nous avons contrôlé l'état de la bilirubinémie et de la bilirubinurie. Nous avons consigné quelques résultats dans le tableau suivant :

Avant la ligature		Temps de ligature	Après la ligature		
Bilirubinémie (Hijmans van den Bergh)	I. B. P.		Bilirubinémie (Hijmans van den Bergh)	I. B. P.	Bilirubinurie
Incolore.	Moins de 1	6 heures	0,45		0
Incolore.	Moins de 1	20 heures	0,50		Légère
d.	d.	33 heures	1,21		fluorescence
d.	d.	2 jours	Direct retardé, 8,6		+
Indirect indosable.	Moins de 1	4 jours	Direct retardé 8,92	8,4	+
Indirect indosable.	0,90	6 jours	Direct retardé diaphysique, 10	8,9	+
Indirect, 0,16.	0,90	7 jours	Direct retardé diaphysique, 6,2	7,93	+
Indirect, 0,16.	0,90	8 jours	Direct immédiat, 7,5	6,6	+
Id. Id.	Id.	15 jours	Direct immédiat, 9	9,2	+

Tous nos animaux ont présenté, dès le deuxième jour, du subictère des conjonctives, dès la sixième heure, de la cholémie et de la cholurie. L'intensité de la rétention pigmentaire n'est évidemment pas, sur ce tableau, proportionnelle à la durée de la ligature ; il y a des différences individuelles qui dépendent non de la stase biliaire, mais probablement des variations de l'apport biligénique suivant les animaux. Il est à remarquer, en effet, que les dosages ont été effectués, ici, sur des animaux différents ; ces animaux ont subi, au cours de l'évolution de la stase biliaire, des traitements différents (anesthésies, laparotomies, biopsies du foie pouvant entraîner de légères hémorragies ou de légers épanchements de bile dans le péritoine) qui sont probablement susceptibles de modifier leur taux d'hyperbilirubinémie.

Notons aussi que nos expériences nous ont montré l'importance du point où est posée la ligature du cholédoque. Celle-ci doit être au ras du duodénum ; en effet, à quelques millimètres plus haut, existe parfois

l'abouchement d'un canal hépatique secondaire qui risque d'échapper à la ligature, ce qui contribue, encore, à fausser les résultats. Peut-être est-ce là l'explication des données de certaines expériences au cours desquelles quelques auteurs n'ont pas obtenu d'hyperbilirubinémie franche.

Si l'on veut suivre l'évolution exacte de l'hyperbilirubinémie au cours de la stase biliaire, il faut l'étudier aux divers temps, chez un même animal, en se mettant à l'abri de toutes les causes modificatrices que nous venons de mentionner. Il n'en reste pas moins, d'ailleurs, que la stase biliaire pure détermine constamment de la cholémie et de la cholurie; mais alors, la forme de la courbe d'hyperbilirubinémie est remarquable-

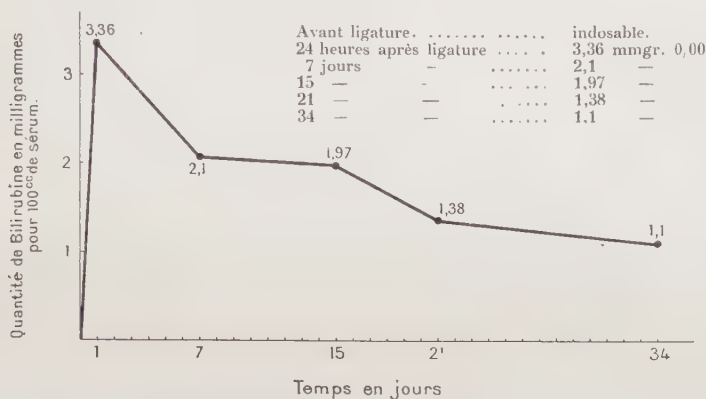


FIG. 43. — Courbe typique de bilirubinémie après ligature aseptique du cholédoque chez le lapin (J. Dieryck).

ment constante. J. Dieryck, au cours de recherches antérieures (1), a suivi, après ligature du cholédoque chez le lapin, les variations de la bilirubinémie depuis le premier jour de l'intervention jusqu'à un ou deux mois plus tard. Les dosages de bilirubine, effectués à l'aide de la méthode d'Ernst et Forster, ont donné, après une augmentation très constante de bilirubine pendant les premiers jours, des valeurs régulièrement décroissantes. A l'autopsie de chaque animal, l'imperméabilité complète des voies biliaires doit être rigoureusement contrôlée. Nous reproduisons ci-contre une courbe typique exprimant ces résultats (fig. 43).

Afin d'apporter une contribution personnelle au problème de l'infection spontanée dans la genèse des ictères par ligature du cholédoque,

(1) DIERYCK (JOSEPH) : « Les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. » (*Revue belge des Sc. médic.*, t. I, n° 8, sept. 1929.)

nous avons recherché dans le foie (par biopsie) et dans la bile (prélèvement de la bile cholédocienne et ensemencement) la présence de germes microbiens. Ces expériences ont été réalisées uniquement chez le lapin qui présente constamment un ictère prononcé après ligature cholédocienne. Ces recherches nous ont montré tantôt la *stérilité* absolue de la bile et du foie, tantôt la présence de germes banaux. Dans ce dernier cas, l'intensité de l'ictère n'était pas modifiée; et, d'ailleurs, l'existence de germes microbiens en l'absence de tout signe histologique réactionnel ne saurait, à notre avis, être considérée comme la preuve d'une infection ayant influencé l'organisme. Nous nous croyons donc autorisé à admettre que, chez le lapin, le facteur stase biliaire, isolé, est suffisant pour provoquer l'apparition de l'ictère.

B) **Les facteurs accessoires.** — Il est cependant incontestable qu'en pathologie humaine, plusieurs facteurs accessoires peuvent, surajoutés à la stase biliaire, modifier son aspect ou accentuer ses effets. Pour la compréhension des faits pathologiques, nous avons besoin de faits expérimentaux. C'est ce qu'ont compris les différents auteurs qui se sont appliqués à faire varier les conditions expérimentales de la stase biliaire et à en analyser les modalités.

Très schématiquement, et en négligeant pour plus de simplicité la biligénie extra-hépatique, on peut dire que la production du pigment biliaire est soumise à trois influences : l'*influence sanguine* pour l'apport des matériaux, l'*influence cellulaire* pour leur transformation, l'*influence caniculaire* pour leur excrétion. La sténose aseptique du cholédoque supprime le cours normal de l'excrétion biliaire; mais toute cause agissant soit sur l'apport des matériaux, soit sur l'activité de la cellule hépatique, soit sur la formation des voies de dérivation de la bile rendues nécessaires par la stase, agira dans le même sens que le facteur canaliculaire. L'expérimentation a permis, en effet, d'étudier la part respective des facteurs secondaires associés à la cholostase : circulation portale, hémolyse, infection surajoutée.

L'état de la circulation porte a une influence considérable sur l'apport de matériel biliaire et, de ce fait, sur la biligénie. Pour une zone donnée de parenchyme, l'exagération de la circulation portale y augmente la formation de bile, et, à l'inverse, son ralentissement ou sa déviation vers d'autres zones parenchymateuses diminue la biligénie locale (translations fonctionnelles de Peyton Rous et L. Larimore).

Peyton Rous et L. Larimore, puis Mac Master et Peyton Rous ont étudié, dans une série d'expériences remarquables, les effets chez le lapin, le chien, le singe des ligatures totales du cholédoque et des ligatures partielles d'un gros canal hépatique, des ligatures d'un canal hépatique d'un lobe associées à la ligature de la branche porte du lobe opposé.

1° Si on lie le *canal hépatique d'un seul lobe*, l'animal survit et ne fait pas d'ictère. Le parenchyme correspondant s'atrophie avec formation de néo-canalicules biliaires. L'autre lobe est rapidement le siège d'une hypertrophie compensatrice, comme l'avait déjà vu Massé : la légèreté des lésions parenchymateuses du lobe ligaturé serait due à la dérivation partielle du courant portal vers le lobe indemne; ces auteurs pensent que cette dérivation est due à la compression des rameaux portes par les canaux biliaires engorgés : à ce niveau, le foie est le siège d'une congestion de stase.

2° Si on lie la *veine porte* et le *canal hépatique* d'un lobe, on obtient à ce niveau un aspect assez semblable à ceux des ligatures totales : cirrhose uniforme, monolobulaire particulièrement pure ; la sécrétion pigmentaire cesse complètement. La même expérience étant pratiquée en deux temps (ligature porte, puis ligature du canal hépatique), il y a atrophie ; le facteur de stase devient négligeable à cause de l'arrêt de sécrétion de la bile ; mais si l'on traite les animaux par un sérum hémolytique, la sécrétion biliaire augmente considérablement et détermine des distensions énormes des canaux biliaires. Par conséquent, « l'incapacité d'une région hépatique privée de sa circulation portale à sécréter de la bile contre la pression, ne peut pas être attribuée à une insuffisance essentielle des cellules hépatiques ».

3° Lorsqu'on lie la *veine porte d'un lobe* et le *canal hépatique de l'autre*, il y a augmentation de la circulation portale dans le lobe en stase biliaire. Les canalicules biliaires intercellulaires sont bourrées de thrombi biliaires et les nécroses sont petites et nombreuses dès les premières heures. Dès le troisième jour apparaît la prolifération des plus fins rameaux de la réticuline pour aboutir à une sclérose intralobulaire diffuse, intense ; il y a parfois hypertension portale.

Ainsi, une partie minime du parenchyme hépatique peut assumer la charge de suppléer au reste du foie, déficient; l'augmentation locale de la sécrétion biliaire ne détermine pas, à elle seule, d'altérations hépatiques; mais, lorsqu'il y a obstruction des canaux excréteurs, l'augmentation de la circulation porte accentue la sécrétion de bile, l'ictère et les altérations hépatiques intralobulaires. Stase biliaire et facteur circulatoire porte contribueraient donc à modeler les cirrhoses cholestatiques du lapin et de l'homme qui sont des cirrhoses intralobulaires et extralobulaires, avec irritation de la périphérie du lobule par la bile et fissures canaliculaires. Peyton Rous et Larimore en concluent que, chez l'homme, la jaunisse clinique associée à des lésions hépatiques locales ne doit pas être attribuée à une résorption locale de la bile, mais à une lésion diffuse, généralisée à tout le parenchyme lobulaire et à tous les canalicules ou peut-être à des phénomènes d'hémolyse.

Ces expériences montrent, à l'évidence, le rôle, dans le déterminisme de l'ictère et de la cirrhose, du facteur « circulation porte », facteur secondaire, mais important. Certains auteurs vont plus loin. Pour Loeffler, au cours de l'ictère par rétention, l'action de la bile s'exerçant non sur les cellules, mais sur le système nerveux vasculaire, provoquerait des troubles d'hyperhémie « péristasique » avec exsudation qui entraîneraient secon-

dairement, les altérations cellulaires ; ce sont ces troubles vasculaires qui tiendraient sous leur dépendance la disparition du glycogène et de la graisse hépatique au cours des premiers jours qui suivent la ligature. On connaît la participation des troubles vasculaires au cours de tous les processus inflammatoires infectieux, toxiques ou mécaniques ; cependant, il nous semble difficile de prouver que ces troubles circulatoires tiennent sous leur dépendance toutes les altérations de la cholostase.

L'existence d'une hémolyse plus ou moins importante influe évidemment sur l'intensité de l'ictère. Cette notion fut démontrée, en 1910, par Noël Fiessinger et M. Lyon-Caen ; l'injection d'hémoglobine aux chiens intoxiqués par l'huile phosphorée détermine l'apparition d'une hyperbilirubinémie intense, alors qu'avec la seule ligature du cholédoque on obtient seulement une hyperbilirubinémie légère ou parfois même ni bilirubinémie ni bilirubinurie. Nous venons de voir que Peyton Rous et L. Larimore arrivent aux mêmes conclusions et accentuent les phénomènes de stase biliaire au moyen d'injections de sérum hémolytique antilapin.

L'infection secondaire du foie de cholostase favorise également l'intensité et la précocité de l'ictère. Les premières expériences de ligature du cholédoque, pratiquées sans asepsie, s'accompagnaient couramment d'infection ascendante, de péritonite septique et engendraient un ictère intense après quelques jours de ligature (Saunders, Brodie, Tiedmann et Gmelin, Blondot, Frerichs, Audigé). L'avènement des méthodes aseptiques permit de constater que, chez le lapin, la ligature aseptique du cholédoque suffit pour entraîner un ictère. Cette constatation n'enlève rien à l'importance de l'infection secondaire dans la genèse des ictères au cours des ligatures cholédociennes.

L'infection secondaire, soit exogène (opératoire), soit d'origine endogène, par voie sanguine, à la suite de résorptions intestinales, peut augmenter l'ictère par obstruction des voies biliaires. De même qu'au cours d'une obstruction cholédocienne chez l'homme, l'ictère peut être la résultante de l'obstruction des canaux biliaires et d'une hépatite surajoutée, de même, au cours d'une ligature expérimentale du cholédoque, au facteur mécanique peut s'ajouter une hépatite d'origine toxique ou infectieuse qui doit être considérée comme une complication.

En 1923, tentant de reproduire la « cholangie » de Naunyn, Humber et Heime lient le cholédoque chez le chien et trouvent que l'infection hémotogène ou ascendante surajoutée provoque un ictère généralisé avec fièvre et leucocytose. Les lésions hépatiques peuvent être minimes et difficiles à retrouver sur les coupes, ce qui ne doit pas empêcher, disent les auteurs, de porter le diagnostic de cholangie. En 1924, Haberland obtient également, chez des chiens en cholostase, un ictère intense, s'il

infecte, volontairement ou involontairement, péritoine ou canaux biliaires. Faisant leurs arguments des auteurs précédents, Marcel Garnier et Prieur, dans une revue générale de la question parue récemment (1931), concluent : « L'ictère par obstruction est un ictère par hépatite infectieuse ou toxique, développé chez un sujet dont le cholédoque est bouché. La jaunisse apparaîtra d'autant plus facilement que tout agent pathogène doué de la propriété d'exciter la sécrétion biliaire sera capable de l'engendrer, tandis que, dans les conditions ordinaires, c'est-à-dire quand il n'y a pas d'obstacle au cours de la bile, les seuls agents ictérogènes sont ceux exerçant une action chimiotropique sur les éléments de la bile qu'ils dévient ainsi dans le torrent sanguin. »

Tous ces faits montrent, certes, le rôle possible de l'infection dans certains ictères cholestatiques. Il n'en est pas moins vrai qu'ils ne permettent nullement de conclure, ni que dans tout ictère cholestatique il y a infection surajoutée (bien des ictères cholestatiques ne s'accompagnent pas de fièvre, ni de polynucléose, ni de lésions histologiques d'hépatite toxi-infectieuse), ni que le tableau clinique de la cholangie (qui correspond, selon nous, à une hépatite infectieuse ictérogène) soit dû, comme le pensent Humber et Heime, à une angiocholite entraînant de la stase biliaire sans calcul du cholédoque.

Comment agit le facteur infectieux surajouté ? Il semble que son action soit complexe et qu'il mette en jeu à la fois hémolyse et altérations parenchymateuses. Le facteur hémolytique, au cours des stases infectées, nous semble des plus importants bien que Garnier et Prieur le négligent complètement ; il s'accompagne d'ailleurs fréquemment d'une splénomégalie importante. Les altérations infectieuses des cellules hépatiques jouent probablement aussi leur rôle. Enfin, le rôle des cellules de Kupffer et de leurs lésions, peu connu, n'est peut-être pas trop à négliger.

Au cours des stases biliaires pures, d'après Mac Nye, Lepehne, Ziegler, les cellules de Kupffer joueraient un rôle important dans la genèse de l'ictère chronique par rétention. A propos d'un cas, Kanner envisage les trois hypothèses possibles : 1° il y a passage direct du pigment des cellules hépatiques dans les cellules de Kupffer ; 2° ce pigment est élaboré dans les cellules de Kupffer elles-mêmes et mis en évidence par la stase ; 3° il est formé dans le sang et retenu dans les cellules de Kupffer. Dans son cas, Kanner note que toutes les cellules de Kupffer sont également chargées de pigment, alors que, seules, les cellules hépatiques centrolobulaires présentent des traces de bile verte.

Nos expériences nous amènent à penser que ces thrombi biliaires verts centrolobulaires sont un phénomène tardif, de suppléance, s'accompagnant d'une surcharge secondaire de cellules de Kupffer locales. Mais, dès les premiers temps de la stase, on observe et des dilatations ampullaires des canalicules et des tuméfactions des cellules de Kupffer, généralisées à toutes les régions

du lobule. C'est à ces lésions généralisées qu'est dû l'ictère, beaucoup plus qu'aux thrombi biliaires, qui, peut-être, n'en sont que la conséquence. Il est donc bien difficile de dire quelle est l'altération primitive, celle de la cellule hépatique ou celle de la cellule de Kupffer.

De l'une de nos expériences, il semblerait, en tout cas, que la cellule de Kupffer joue, au cours de l'ictère chronique par rétention, comme au cours des inflammations et des intoxications hépatiques, un rôle protecteur du parenchyme. Un lapin, dont le système réticulo-endothélial était bloqué, a présenté, après ligature du cholédoque, des altérations nécrotiques particulièrement nombreuses et anormalement disséminées. Il est vrai que, les lésions du chondriome étant courantes au cours du blocage, peut-être la dissémination des altérations est-elle simplement imputable à une fragilité spéciale des cellules hépatiques, entraînant une asymétrie lésionnelle particulièrement nette et précoce (trois jours).

III. — LES ÉTAPES DE LA CHOLOSTASE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE LAPIN

L'importance de la stase biliaire dans la genèse de l'ictère par rétention, le caractère accessoire des autres facteurs ne sauraient donc être mis en doute. Cependant, le mécanisme, la pathogénie des lésions qu'engendre la cholostase non infectée sont encore sujets à bien des discussions.

Le but de nos recherches a été surtout d'étudier les stades cytologiques tout initiaux de l'hépatite cholostatique et de montrer, grâce aux techniques mitochondriales, l'extrême précocité des lésions de la cellule hépatique et leurs rapports importants avec l'ictère et la cirrhose. C'est pourquoi nous avons porté notre attention sur la progression des lésions *dans les premières heures, dans les premiers jours* qui suivent la ligature, complétant ainsi les recherches anciennes de Noël Fiessinger et L. Roudowska, qui avaient porté sur des étapes assez longues : 8 jours, 15 jours, 1 mois, 6 mois.

La ligature du cholédoque a été effectuée, sous anesthésie à l'éther, avec les précautions d'asepsie les plus strictes. Des examens de contrôle ont été effectués sur des lapins soumis au même traitement sans ligature du cholédoque, afin d'éviter toute cause d'erreur secondaire au choc opératoire et à l'anesthésie. La bilirubinémie des animaux a été explorée, comme nous l'avons déjà indiqué, par les techniques d'Hijmans van den Bergh, de Ernst et Förster, et par l'indice biliaire plasmatique de H. Walter. Nous avons pratiqué des examens histologiques après 6 heures, 20 heures, 3, 4, 5, 6, 7, 15 jours et 1 mois de ligature. L'allure des manifestations hépatiques de la cholostase est très particulière. Les altérations cellulaires

initiales s'installent avec une rapidité surprenante, particulièrement chez le lapin, en quelques heures. Au cours des expériences où les examens ont été étagés de huit jours en huit jours, il est impossible de saisir la marche des réactions inflammatoires initiales : celle-ci s'accomplit en entier en huit à quinze jours au maximum. On peut y distinguer plusieurs étapes au point de vue tant anatomique que fonctionnel : l'étape de la cholostase à pression rétrograde, celle de la cholostase à pression étale, celle de la cholostase exclue avec réparations parenchymateuse et cicatricielle.

A) **L'étape de la cholostase à pression rétrograde.** — C'est au cours des vingt-quatre ou quarante-huit premières heures que s'accomplissent les phénomènes qui nous ont semblé comporter le plus grand intérêt quant à la pathogénie de l'ictère et de la cirrhose cholostatique ultérieure.

Dès les premières heures après la ligature cholédocienne, apparaissent des altérations cellulaires périportales. Alors que le chondriome des cellules hépatiques est, en général, remarquablement conservé, on remarque, *vers la sixième heure*, à la périphérie des espaces portes, des cellules en voie d'homogénéisation : tous les stades s'observent, depuis la vésiculisation des mitochondries arrondies, tassées autour du noyau, jusqu'à l'homogénéisation avec sidérophilie du protoplasma et pycnose nucléaire. Rapidement les altérations progressent et, *dès la vingtième heure*, nous avons vu certaines cellules se colorer intensément par les colorations acides, disparaître et, groupées en petit nombre, dessiner l'amorce de *nécroses ictériques paraportales*. A leur niveau, les cellules de Kupffer sont turgescentes; à leur périphérie et d'une façon générale à la périphérie des lobules, les canalicules biliaires intercellulaires sont déjà considérablement dilatés et moniliformes. Tout le reste du lobule est absolument normal; les cellules centrolobulaires sont normales et ne présentent pas de dilatation des canalicules intercellulaires.

L'interprétation de ces altérations, si précoces, nécessite de grandes précautions. Afin d'éliminer le rôle du choc opératoire et de l'anesthésie, nous avons fait une expérience de contrôle. Un lapin a été laparotomisé, anesthésié tout comme les animaux en expérience. Il présentait, au quatrième jour après l'opération, des lésions cellulaires périportales très semblables à celles, tout initiales, que nous avons décrites vers la sixième heure; mais il n'existait, en aucun point du parenchyme hépatique, de « nécroses » semblables à celles que nous avons relevées dès la vingtième heure après la ligature. Nous pensons donc que, dans les altérations mitochondriales précoces, il faut faire une part au choc opératoire et à l'anesthésie, mais que l'apparition ultérieure de nécroses ictériques est bien le fait de la rétention biliaire.

Au cours de cette période de six à vingt heures, les dosages de bilirubinémie et de bilirubinurie donnent des chiffres nettement anormaux (0,45, 0,50 unités Hijmans van den Bergh).

En somme, durant cette première étape, il est frappant de noter l'apparition simultanée de l'atteinte cellulaire et des signes biologiques de l'ictère. Les cellules conservent d'abord leur activité, la pression biliaire monte, les canaux biliaires se dilatent; il en résulte un reflux de la bile vers le foie. Tout d'abord, les lésions cellulaires sont minimes et il est difficile de dissocier ce qui revient au traumatisme opératoire ou à la stase biliaire; mais cette période est courte, car l'hépatocytotoxicité de la bile se manifeste rapidement. Alors, apparaît le début des altérations nécrotiques bilieuses de la périphérie des lobules. Altérations cellulaires et hyperbilirubinémie apparaissent si rapidement qu'il est difficile de déterminer quelle est la première en date. Il nous semble cependant que bien des altérations cellulaires sont secondaires à l'ictère local.

B) L'étape de la cholostase à pression étale : l'hépatite bilieuse localisée, périportale. — Après quarante-huit heures, et pendant les huit premiers jours qui suivent la ligature, nos préparations nous ont montré les lésions décrites par tous les auteurs qui ont étudié la cholostase expérimentale. Cette période est, en effet, caractérisée par l'apparition de nécroses paraportales, par l'extension des dilatations ampullaires des canalicules intercellulaires et par l'évolution torpide de la sclérose périportale.

Les nécroses ictériques paraportales, autrefois dénommées foyers d'apoplexie biliaire, sont très anciennement connues. Carnot et Harvier, Ribadeau-Dumas et Lecène, Noël Fiessinger et L. Roudowska les ont décrites. Plus récemment, Hiyaeda Kentaro leur donne le nom de « nécroses en réseau ». Elles sont le témoin de la nocivité de la bile pour les cellules hépatiques; cependant, elles ne sont pas absolument particulières à la stase biliaire; nous les avons observées dans certains ictères par atrophie subaiguë, dans un cas de cirrhose de Hanot, fait déjà signalé par Zypkin. Ces zones dégénératives, lorsqu'elles sont volumineuses, se présentent macroscopiquement sous forme de petites taches vert foncé du fait de leur surcharge biliaire.

Elles débutent précocement, dès la vingtième heure, à la périphérie du lobule. Le chondriome des cellules disparaît, leur noyau entre en pycnose ou en caryorrhexis. Au centre de la nécrose, tout élément cellulaire reconnaissable a parfois disparu; il ne persiste plus que les contours cellulaires, quelques débris protoplasmiques et les mailles de la réticuline épaissie, tous éléments qui prennent aux trichromes de Masson une couleur rouge ponceau. Les éléments cellulaires qui occupent la périphérie de la nécrose, présentent des altérations variables: surcharge biliaire du

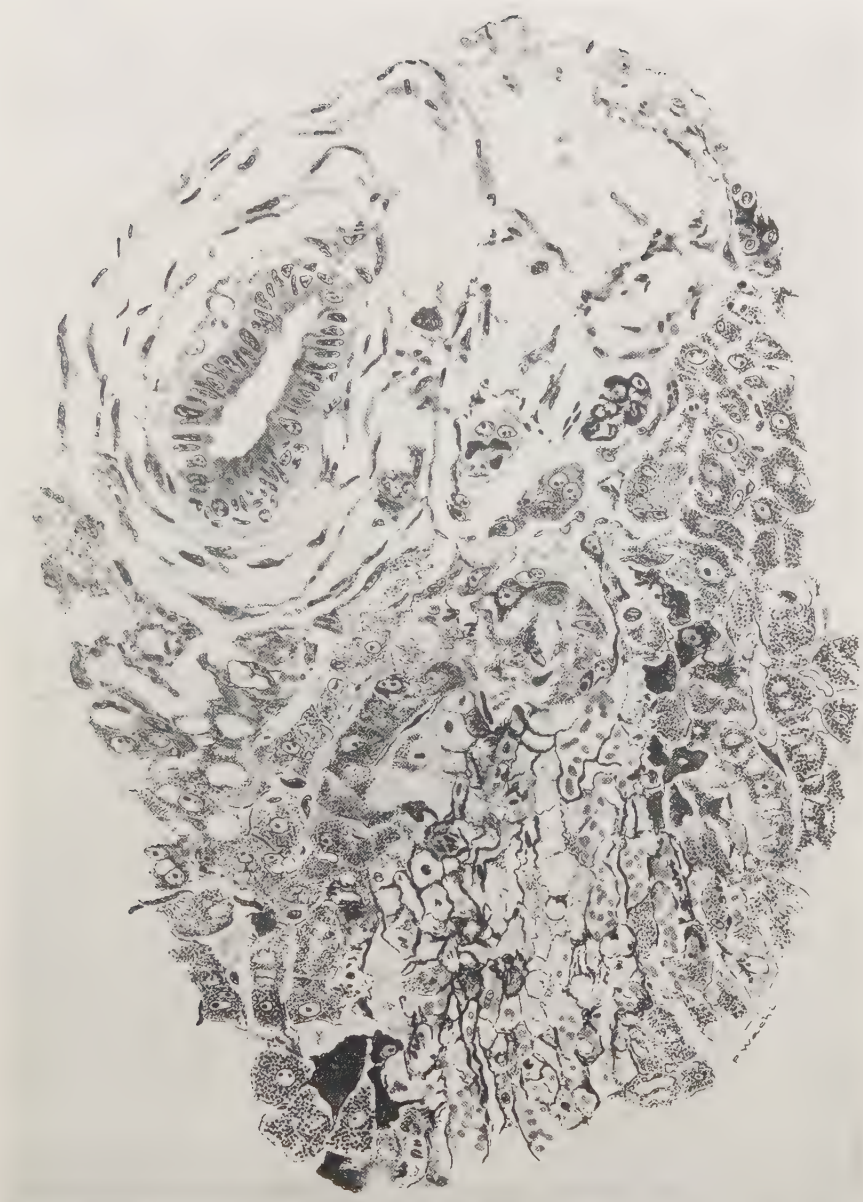


FIG. 44. — *Expér. LX. — Deuxième jour après la ligature du cholédoque chez le lapin : nécrose ictérique périportale (mitochondries : Regaud).*

Près d'un espace porte, volumineuse « nécrose en réseau » avec lésions variées du chondriome : mitochondriolyse simple, disparition de la cellule et infiltration de globules rouges. A la périphérie de la nécrose, homogénéisations et dilatations des canalicules biliaires.

noyau, rares particules biliaires vertes intracellulaires, dilatations moniliformes des canalicules biliaires intercellulaires dont les parois prennent, encore ici, une couleur rouge éclatante ; le chondriome montre la vésiculisation ou l'homogénéisation des mitochondries et, parfois, la sidérophilie diffuse de la cellule (fig. 44).

Elles s'étendent d'une façon irrégulière à l'intérieur des lobules, pou-

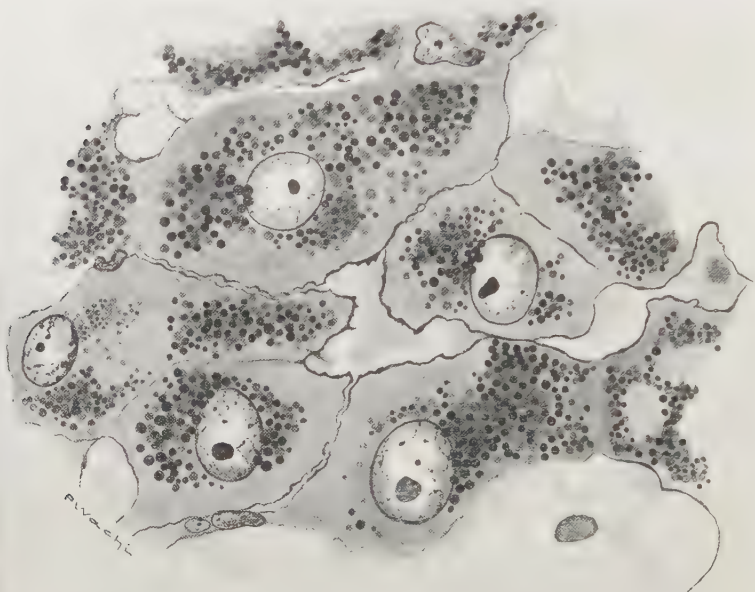


FIG. 45. — *Expér. LXII. — Quatrième jour après la ligature du cholédoque chez le lapin : dilatation d'un canalicule biliaire intercellulaire et fissures canaliculaires (mitochondries : Regaud).*

Noter l'état globuleux des chondriosomes, leur raréfaction en bordure du canalicule dilaté.

vant atteindre parfois la zone centrolobulaire. On observe rarement à leur niveau, au cours des expériences courtes, d'imprégnation biliaire intense ; ce fait ne s'observe que tardivement, lorsque les nécroses persistent anormalement ; alors se réalise l'aspect dont nous verrons un exemple dans nos observations humaine.

Les cellules périportales présentent quelques lésions dégénératives parcellaires et des dilatations canaliculaires intenses. La *réticulose péri-*

portale progressive les enserre, cependant qu'apparaissent les néo-canalicules biliaires.

Les dilatations des canalicules biliaires intercellulaires sont tout d'abord prédominantes à la périphérie des nécroses et des espaces portes. Mais bientôt, dès le quatrième jour, elles apparaissent en plein lobule et, vers le septième jour, on les observe également réparties à toutes les régions lobulaires avec les mêmes caractères. A leur niveau, le chondriome des cellules hépatiques est constitué de mitochondries volumineuses, peu abondantes, raréfiées au pôle biliaire de la cellule, mais on n'observe pas de signes dégénératifs particulièrement intenses, du moins à une période aussi précoce (fig. 45).

Quelques *cellules centrolobulaires* prennent souvent un aspect vacuaire sans doute en rapport avec une grosse infiltration graisseuse.

Dès les deuxième ou troisième jours qui suivent la ligature, l'ictère conjonctival apparaît; il est rapidement très net. La bilirubinémie, elle, atteint encore plus rapidement (en quelques heures) des chiffres élevés (6 et 8 unités Van den Bergh), avec quelques différences individuelles selon les lapins, et elle se maintient étale quelques jours avec une tendance à décroître selon une rapidité variable suivant les animaux. L'intensité de l'ictère semble être en rapport avec les progrès des fissures canaliculaires.

c) L'étape de la cholostase exclue : réparation parenchymateuse et cirrhose cholostatique. — Rapidement, on assiste à une modification progressive de l'aspect lésionnel. Les phénomènes caractéristiques de cette étape sont la disparition et la cicatrisation des nécroses et le développement de la cirrhose cholostatique.

Les nécroses paraportales tendent à diminuer d'importance dès le septième jour. Bientôt, on n'observe plus de volumineuses « nécroses en réseau », en marge des espaces portes : elles semblent avoir disparu. Il existe pourtant, pendant quelques jours encore, de petites zones nécrotiques ayant les mêmes caractères que les nécroses volumineuses, groupant deux ou trois cellules, qui ne sont plus exactement localisées à la périphérie du lobule, mais disséminées un peu partout. Bientôt, vers le quinzième jour, on n'observe plus de nécrose, même parcellaire.

La disparition des lésions dégénératives de la cholostase est la conséquence de deux phénomènes : la sclérose cicatricielle et la réparation parenchymateuse.

La sclérose cicatricielle débute par une hyperplasie intense de la réticuline dans les mailles de laquelle sont emprisonnés, parfois des globules rouges, toujours des cellules de Kuppfer nombreuses, proliférées, chargées de débris cellulaires, de pigment biliaire et de gouttelettes graisseuses.

Ainsi se constitue un tissu scléreux fibrillaire qui prend l'aspect de bandes cicatricielles aplaties, allongées, se continuant avec des proliférations de réticulose.

Le tissu de cicatrice des nécroses ictériques existe incontestablement. Il n'épouse pas exactement la forme de ces nécroses. Il y a en effet rétraction du tissu conjonctif et surtout écrasement de la cicatrice par la compression des cellules voisines qui, dès cette période, sont en pleine activité régénératrice. Dès le septième jour, mais surtout à partir du quinzième jour, on note, en bordure des espaces portes et des nécroses, des phénomènes d'hyperplasie compensatrice; de volumineuses cellules jeunes sont tassées les unes contre les autres. Leur protoplasma est clair; leur chondriome grêle est massé au centre de la cellule; à leur niveau, les sinus sanguins sont étroits, et on ne note pas de dilatation de canalicules biliaires.

A ces foyers cicatriciels se surajoute une *sclérose périportale diffuse* qui accompagne des altérations cellulaires parcellaires, et dans les mailles de laquelle s'observent de nombreux néo-canalicules biliaires. La réticulose contribue à rendre homogène tout ce tissu conjonctif néo-formé qui donnera bientôt la cirrhose cholostatique. Enfin, à l'intérieur même des espaces portes, on note déjà la formation, autour des canaux biliaires dilatés, d'une coque fibreuse qui tend à réaliser l'enkystement des voies biliaires signalé par Noël Fiessinger et L. Roudowska. En même temps, on peut observer des phénomènes réactionnels au niveau des canaux biliaires de moyen calibre qui semblent s'allonger et serpenter dans l'espace porte, parfois même proliférer. On sait qu'en outre des pseudo-canalicules biliaires par atrophie trabéculaire, Noël Fiessinger et L. Roudowska ont décrit chez le lapin des néo-canalicules de néoformation et de communication.

Le reste du *parenchyme*, en dehors du processus d'hyperplasie compensatrice qui débute, ne présente bientôt plus aucune zone nécrotique. Cependant, les cellules sénescents et sidérophiles sont encore abondantes, disséminées dans tout le lobule et déjà écrasées par les cellules hyperplasiques voisines. Les canalicules biliaires intercellulaires restent considérablement dilatés, sauf au niveau des régions périportales particulièrement riches en cellules hyperplasiques. Cette dilatation avec fissure canaliculaire tend à prédominer légèrement au centre du lobule.

Durant cette période d'évolution et de transformation des lésions histologiques, la bilirubinémie reste encore assez élevée, mais tend à s'atténuer légèrement. Ultérieurement, les expériences prolongées montreront l'évolution typique de la cirrhose cholostatique du lapin. Au fur et à mesure que la cirrhose cholostatique se complète, les lésions semblent se localiser rapidement et le foie acquérir une sorte d'équilibre par inhi-

bition de sa fonction biliaire, par enkystement des voies biliaires et des altérations lobulaires périphériques. Le glycogène hépatique, fortement diminué durant les huit premiers jours, réapparaît progressivement; vers le quinzième jour, l'ictère pâlit puis s'efface, si bien que, deux mois après la ligature, il a complètement disparu. Pour Hiyeda Kentaro, cependant, il persisterait une faible bilirubinémie jusqu'à la mort de l'animal.

**

L'étude de ces aspects hépatiques successifs de la cholostase expérimentale les montre donc très différents de ce que l'on observe au cours des hépatites toxiques expérimentales. Au cours de celles-ci, il est nécessaire de prolonger les expériences afin d'obtenir la plus petite lésion cellulaire initiale, à plus forte raison pour aboutir aux aspects d'asymétrie lésionnelle et d'hépatite diffuse. Dans les ligatures expérimentales du cholédoque, les altérations cellulaires dégénératives surviennent rapidement et brutalement, puis s'atténuent pour disparaître. Alors qu'initialement, on note des nécroses paraportales, des cellules claires disséminées un peu partout dans le lobule, à une époque plus tardive, toutes les cellules montrent un chondriome conservé sous forme de mitochondries arrondies et volumineuses. Il est un caractère fondamental, c'est que les altérations, si profondes soient-elles, sont *toujours localisées, jamais diffuses*.

Pendant la courte période qui précède la stabilisation des lésions, on note cependant un caractère commun à toutes les affections du lobule hépatique. Ici encore, le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre. Dès les premières heures, ce sont les zones de fonctionnement permanent du lobule qui présentent et des nécroses et des dilatations des canalicules biliaires intercellulaires; ultérieurement, on observe quelques fines petites nécroses jusqu'au centre lobulaire et surtout une dilatation généralisée des canalicules qui, finalement, se localisera particulièrement au centre du lobule, réalisant l'aspect que l'on retrouve en pathologie humaine.

Enfin, en prolongeant les expériences, on assiste bien ici à la formation d'une cirrhose cholostatique surtout périlobulaire avec cicatrice, sclérose et ébauche de modification structurale.

Les altérations de la rate semblent secondaires. Il s'agit de tuméfaction des cellules des sinus qui sont souvent surchargées d'hémoglobine ou de bilirubine.

IV. — DÉDUCTIONS PATHOGÉNIQUES

La pathogénie des diverses modifications hépatiques de la cholostase expérimentale est encore actuellement diversement comprise. Certains auteurs pensent, comme Rössle, « que l'auto-intoxication du foie par ses propres sécrétions n'est pas prouvée » et que, le plus souvent, il s'agit non pas de stase pure, non pas d'hépatite, mais de cholangite par inflammation des voies biliaires de moyen calibre. A l'inverse, à la suite de Ribadeau-Dumas et Lecène, de Noël Fiessinger et L. Roudowska, un grand nombre d'auteurs admet la précocité des altérations des cellules hépatiques, en rapport avec l'ictère et responsables ultérieurement de la cirrhose cholostatique.

L'ictère est chez le lapin le premier signe objectif de la stase biliaire, et son apparition est accompagnée par les *altérations parenchymateuses*. Parmi ces altérations, on peut distinguer les nécroses et les fissures canaliculaires.

Les *nécroses ictériques*, ou nécroses en réseau, d'après les expériences d'Hiyeda Kentaro, d'après les nôtres, ne sont manifestement pas imputables soit à une infection opératoire surajoutée, soit au choc opératoire ou à l'anesthésie. Elles ont des rapports étroits avec la *stase biliaire*. Hiyeda Kentaro pense qu'il s'agit d'une rupture des canalicules interlobulaires, sous l'effet de la pression mécanique de la bile, déterminant une nécrose des cellules hépatiques voisines, et les expériences qu'il a réalisées semblent le prouver. On pourrait aussi penser qu'il s'agit d'une lésion cellulaire primitive due au contact de la bile; les localisations des nécroses s'expliqueraient par le fonctionnement permanent ou intermittent des différentes zones lobulaires. Enfin, pour Loeffler, les nécroses seraient bien dues à la bile, mais par l'intermédiaire de réactions complexes sur les nerfs et les vaisseaux hépatiques; la participation du système nerveux et vasculaire à l'inflammation locale est certaine, cependant il semble difficile d'admettre qu'elle tienne sous son action tous les autres éléments inflammatoires. Ces nécroses apparaissent précocement et affectent un caractère transitoire. Leur apparition est précédée, d'assez longtemps, par celle de l'hyperbilirubinémie étale; elles ont disparu depuis longtemps alors que l'ictère persiste encore. Ces altérations, conséquence de l'hypertension biliaire ou de l'intoxication hépatique par la bile, ne semblent donc pas être la cause, mais la conséquence de l'ictère, avant que le foie ne se défende contre l'irritation biliaire. A l'inverse, elles nous semblent contribuer, par leurs cicatrices, à la constitution de la cirrhose cholostatique ultérieure, contrairement à ce que pense Zypkin.

Les *dilatations canaliculaires* sont rarement en rapport avec des lésions dégénératives profondes des cellules. Les cellules qui les bordent ont un chondriome bien conservé, mais dont les éléments sont volumineux, extériorisant ainsi un fonctionnement particulièrement actif, biligénique, très semblable à l'aspect décrit par Noël Fiessinger et Lyon-Caen à la suite des injections massives d'hémoglobine chez le chien. Ces fissures canaliculaires apparaissent à la périphérie du lobule en même temps que l'ictère, se propagent à tout le parenchyme lobulaire cependant que la bilirubinémie augmente et durent ensuite autant que cette bilirubinémie. Cette évolution parallèle de l'hyperbilirubinémie et des fissures canaliculaires nous a semblé digne d'être soulignée.

La *cirrhose cholestatique* expérimentale, qui s'établit après les ligatures du cholédoque, est assez particulière. Elle est à prédominance extra-lobulaire; la localisation presque exclusive des cicatrices à la zone périphérique des lobules a, comme conséquence, que l'hyperplasie porte sur des lobules entiers et en détermine l'hypertrophie massive.

Le développement du tissu scléreux est conditionné et par la cicatrisation des nécroses paraportales et par le processus plus diffus de réticulose périportale. Dans les deux processus, nos préparations nous ont montré la précession des altérations cellulaires sur le développement du tissu conjonctif. On ne saurait donc considérer la cirrhose cholestatique comme le résultat de l'irritation directe de la trame intercellulaire par la bile. Il s'agit bien, ici encore comme dans les hépatites diffuses, d'une cirrhose cicatricielle. Zypkin signale que la cirrhose ne se développe que lorsque les foyers nécrotiques ont disparu; il en conclut que « la cirrhose biliaire est indépendante de la localisation des foyers nécrotiques ». Nos préparations nous ont montré, à l'inverse, que la disparition des foyers nécrotiques coïncide avec le développement de certaines plages cicatricielles; mais ces foyers cicatriciels sont réunis et amalgamés par le processus plus diffus de réticulose périportale.

L'hyperplasie compensatrice, portant sur des lobules entiers, contribue à donner ici à la cirrhose biliaire son aspect périlobulaire. Il n'y a donc pas à proprement parler de bouleversement structural, puisque l'on peut facilement reconnaître la topographie lobulaire. Il y a cependant, du fait de ce processus, sinon bouleversement structural manifeste, du moins bouleversement fonctionnel, du fait de l'enkystement des voies biliaires, de l'existence des fissures canaliculaires tendant à prédominer au centre des lobules, du fait aussi de la présence dans les zones périphériques de cellules jeunes au protoplasma peu granuleux.

Ces caractères de la cirrhose cholestatique ne sont d'ailleurs pas absolus. L'intensité et la topographie de la sclérose dépend de l'intensité de l'ictère et des destructions cellulaires. On sait, depuis les expériences

de Peyton Rous et L. Larimore, que l'augmentation de la circulation portale dans un lobe ou que l'augmentation de l'hémolyse, en accentuant la biligénie et les altérations cellulaires intralobulaires, conditionne le développement de sclérose intralobulaire, de cirrhoses « biveineuses » avec bouleversement structural, et même de cirrhoses intralobulaires monocellulaires.

En résumé, de la confrontation entre les résultats histologiques et biologiques, il semble que, chez le lapin, les altérations cellulaires dégénératives de la cholostase, toujours localisées et jamais diffuses, évoluent au début parallèlement avec l'ictère et conditionnent plus tard le développement de la sclérose.

LA CHOLOSTASE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Une stase biliaire pure ne détermine, chez les animaux de laboratoire, que du subictère et de l'hyperbilirubinémie; chez l'homme, elle entraîne l'apparition d'un ictère intense. Cette action différente semble être conditionnée par certaines particularités biologiques : le sérum humain peut, en effet, contenir un taux élevé de bilirubine avant que se produise un passage de pigment dans les urines; le seuil rénal de la bilirubine est plus élevé chez l'homme que chez les animaux. Malgré ces réactions différentes, les données de l'expérimentation facilitent considérablement la compréhension des multiples cas particuliers de la pathologie humaine.

Nous avons pu observer les divers aspects de la cholostase humaine, soit grâce à des biopsies prélevées au cours d'opérations chirurgicales et traitées de la même manière que nos pièces expérimentales, soit au cours d'autopsies pratiquées dans d'excellentes conditions (neuf observations).

Deux grands facteurs régissent, chez l'homme, l'aspect clinique et anatomique de la stase biliaire : l'intensité plus ou moins grande de la sténose cholédocienne et l'existence ou non d'infection secondaire. Toutes les stases biliaires ne se ressemblent pas en effet et, suivant les aspects anatomo-cliniques, on peut établir des cadres schématiques :

Les obstructions cholédociennes serrées et aseptiques réalisent des stases biliaires aiguës dont l'aspect anatomique est l'*hydrohépatose* (Mac Master et Peyton Rous). Elles sont dues, le plus souvent, aux cancers des voies biliaires ou du pancréas ; mais nous avons vu un calcul du cholédoque réaliser le même aspect. La cholostase y est trop brutale, l'évolution y est trop rapide, en général, pour qu'une cirrhose cholostatique puisse s'installer. C'est la *variété maligne* de l'ictère chronique par rétention de Judd et Counseller.

Les obstructions modérées, incomplètes, telles que les réalisent souvent un calcul du cholédoque, du cystique, une sténose inflammatoire du cholédoque ou une compression extrinsèque, sont fréquemment associées à une inflammation microbienne. Cette *variété bénigne* de Judd et Counseller comporte une évolution moins schématique et plus fertile en péri-péties. Sur un fond de stase biliaire incomplète, qui peut ne pas s'accompagner d'ictère, surviennent des poussées intermittentes d'ictère chronique par rétention conditionnées par les poussées de cholodocite péricalculeuse comme l'a montré Brulé, et aussi par l'existence d'hépatite infectieuse surajoutée. Cette stase biliaire est capable d'être longtemps prolongée et d'aboutir à la cirrhose cholostatique.

I. — L'ICTÈRE CHRONIQUE PAR RÉTENTION PURE :
(HYDRO-HÉPATOSE).

La stase biliaire pure existe chez l'homme et, contrairement à ce qu'on observe chez l'animal, elle détermine un ictère chronique par rétention intense. Nous en avons recueilli quatre exemples : 2 cancers des voies biliaires avec ictère datant de 1 mois 1/2 et 3 mois 1/2, un cancer du pancréas avec ictère datant de 5 mois 1/2, 1 calcul du cholédoque avec ictère datant de 2 mois environ.

Les deux observations d'épithélioma des voies biliaires ont réalisé une obstruction particulièrement serrée et ont entraîné une cachexie rapide. Elles nous ont montré l'aspect typique de la cholestase, rassemblant tous les caractères anatomo-pathologiques observés dans les ligatures expérimentales du cholédoque. De nombreuses *nécroses ictériques* tignent les préparations. Les cellules hépatiques y ont à peu près disparu, seul le réseau de réticuline est conservé. Au centre de la zone nécrotique existent des débris cellulaires imprégnés de bile. Les mailles de la réticuline sont occupées par de volumineuses cellules de Kuppfer, arrondies, dont le protoplasma montre de fines gouttelettes graisseuses. Vers la périphérie, la réticulose est intense, les travées hépatiques prennent un aspect atrophique ; en certains points, on observe quelques volumineuses cellules clarifiées au noyau surchargé de pigment biliaire ou en caryorrhexis (fig. 46 et 47).

Les deux autres observations ne révèlent pas de nécroses ictériques ; mais, par ailleurs, les autres modifications de la cholestase s'y montrent aussi typiques que dans les premières : sclérose périportale modérée, dilatation des canalicules biliaires très nette.

Les espaces portes sont modérément augmentés de volume ; on n'y note que de rares infiltrations leucocytaires, localisées surtout à la zone de transition avec le parenchyme lobulaire. La réticulose dessine de nombreuses pointes d'expansion scléreuse qui entourent quelques cellules foncées et se dirigent soit vers un espace porte voisin, soit en plein lobule, comme le montrent les imprégnations à l'argent (fig. 48).

Les dilatations des canalicules biliaires et les communications canaliculo-interstitielles sont particulièrement intenses aux centrolobules, mais existent dans toutes les régions lobulaires, reproduisant et exagérant l'aspect observé au cours de la troisième étape de la cholestase expérimentale (fig. 47). Les capillaires biliaires, dilatés et irréguliers, arrivent parfois jusqu'au voisinage des espaces lymphatiques pérित्रabéculaires et arrivent même à communiquer avec ceux-ci, déterminant les fissures

canaliculo-interstitielles décrites par Noël Fiessinger et, après lui, par

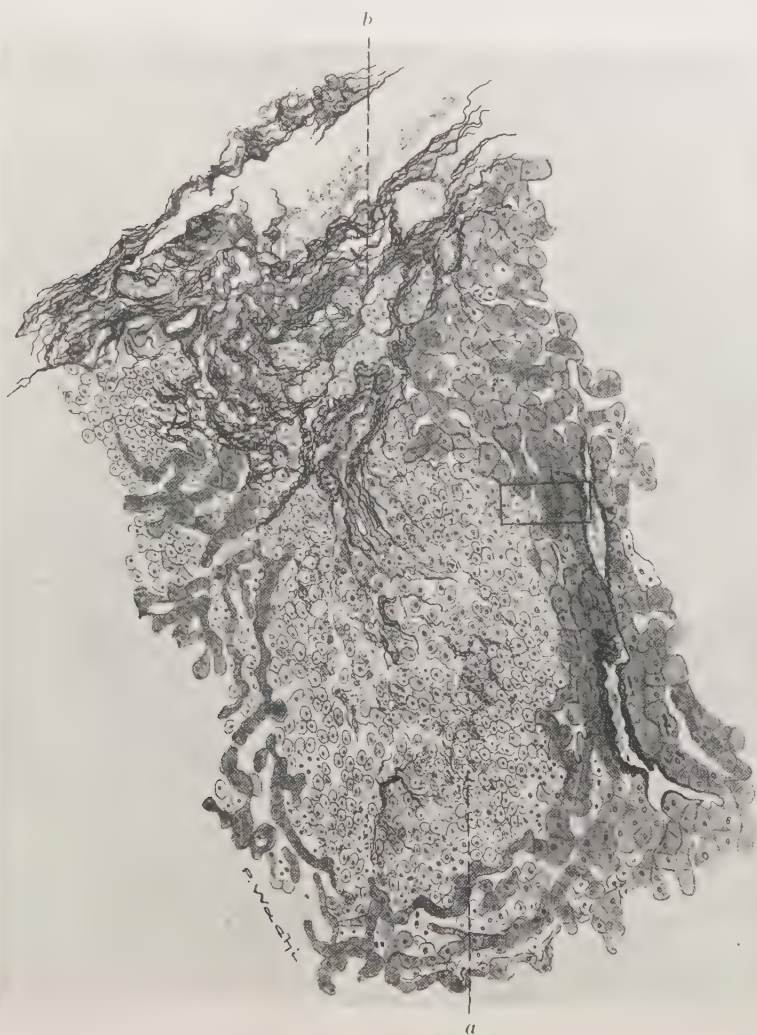


FIG. 46. — Obs. XXI. — Cancer des voies biliaires. Ictère cholestatique pur.
Nécrose ictérique paraportale (bleu de Masson).

Au niveau de la nécrose (a), les cellules hépatiques ont disparu; les cellules de Kupffer sont volumineuses, arrondies, remplies de vésicules graisseuses. En bordure de l'espace porte (b), la réticulose pénètre dans la nécrose. Dans le rectangle, région centrolobulaire représentée à plus fort grossissement (fig. 47).

Eppinger. Aux endroits où deux ou trois capillaires biliaires confluent,

leur lumière forme « de véritables lacs de bile ». La bile, à ce niveau, est plus ou moins concentrée; elle peut prendre une couleur vert foncé qui ne s'observe expérimentalement qu'à une période tardive. En général, les cellules hépatiques qui les bordent ont un aspect presque normal, ne serait-ce l'irrégularité de contour de leur pôle biliaire; leur chondriome est conservé et formé de mitochondries volumineuses, peu abondantes, tassées vers le pôle vasculaire de la cellule (fig. 49). Cependant,

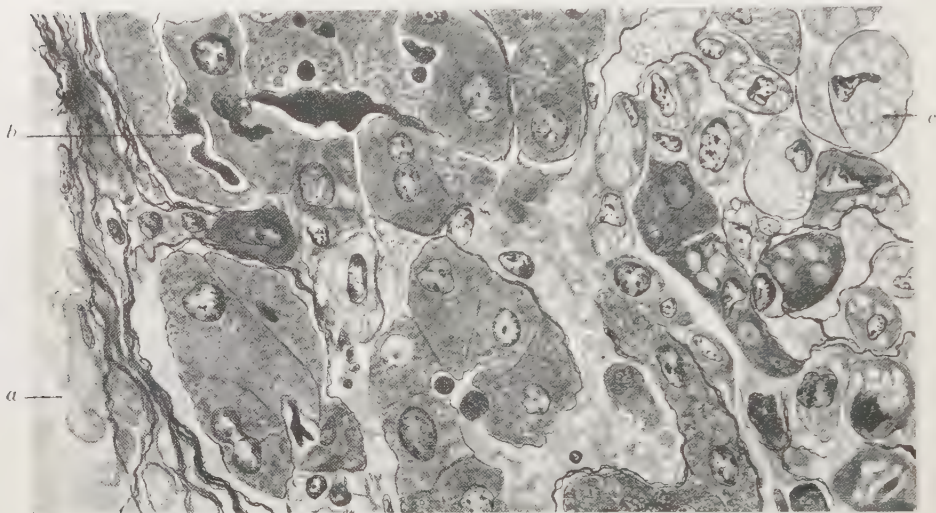


FIG. 47. — Obs. XXI. — Cancer des voies biliaires. Ictère cholestatique pur. Lésions centrolobulaires et région périphérique d'une nécrose ictérique (bleu de Masson).

a) Veine centrolobulaire.

b) Dilatation moniliforme des canalicules biliaires intercellulaires remplis de bile verte et fissures canaliculaires.

c) Cellule de Kupffer dans la nécrose ictérique, volumineuse, arrondie, remplie de vacuoles graisseuses.

certaines cellules hépatiques, isolées, prennent parfois un aspect foncé, atrophique; leur chondriome est considérablement raréfié; il ne persiste plus qu'un ou deux plastas volumineux; parfois même la dégénérescence homogène atrophique est complète avec pycnose du noyau; ces cellules foncées semblent se libérer de l'ensemble de la travée; il en résulte une rupture trabéculaire, le plus souvent parcellaire et minime, mais parfois portant sur plusieurs cellules et entraînant une véritable désorganisation

de la travée. C'est alors que les cellules de Kuppfer voisines apparaissent surchargées de grains pigmentaires (fig. 50).

Toutes ces lésions, localisées, parcellaires, donnent à tous ces cas l'aspect bien particulier à la cholostase ; mais ce qui nous semble être fondamental et caractéristique dans la stase biliaire pure, non infectée, c'est l'intégrité relative du parenchyme intermédiaire aux altérations

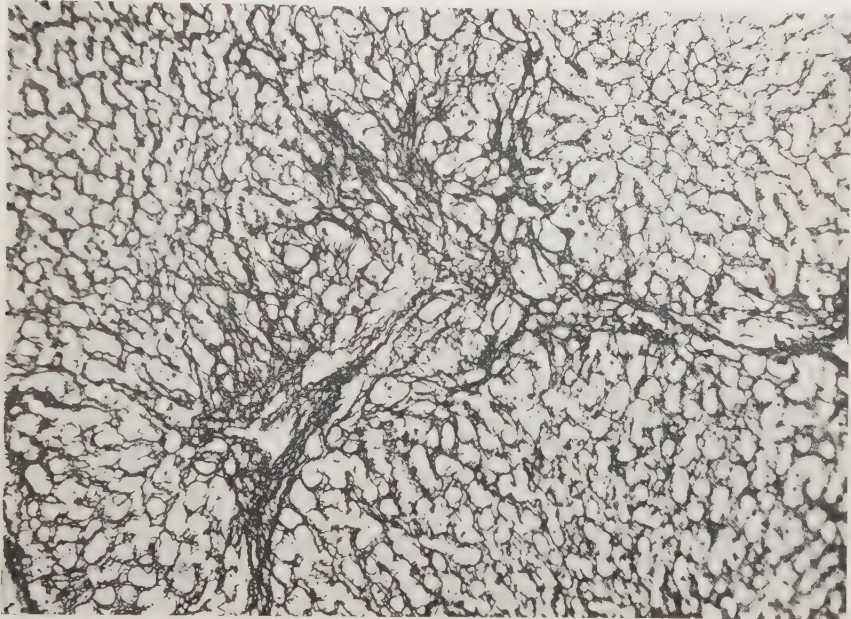


FIG. 48. — Obs. XXIII. — Cancer du pancréas. Ictère cholostatique pur. Réticuline (Bielschowsky).

Début de sclérose périportale et travées extensives de réticulose avançant à l'intérieur des lobules.

focales. L'aspect général du parenchyme lobulaire montre des travées hépatiques moyennement foncées et de structure normale ; les proportions entre épithélium et capillaire sont exactement conservées ; la structure radiaire du lobule est nette (fig. 51). L'étude du chondriome montre qu'il est remarquablement conservé dans toutes les cellules, même au centre du lobule, en bordure des dilatations canaliculaires, exception faite des quelques cellules centrolobulaires, disséminées, en homogénéisation. L'aspect de ce chondriome est uniforme et un peu particulier ; toutes les

mitochondries sont en plastes globuleux et arrondis. Cet aspect est assez semblable à celui obtenu par Noël au cours des digestions d'albuminoïdes chez la souris, à celui qu'ont obtenu Noël Fiessinger et Lyon-Caen au cours d'injection d'hémoglobine chez le chien avec hyperfonctionnement biliaire de la cellule hépatique. Il n'y a donc ici pas d'hépatite dégénérative diffuse, mais seulement des altérations localisées, focales; en dehors des zones lésées, le parenchyme ne semble pas présenter d'altération dégé-

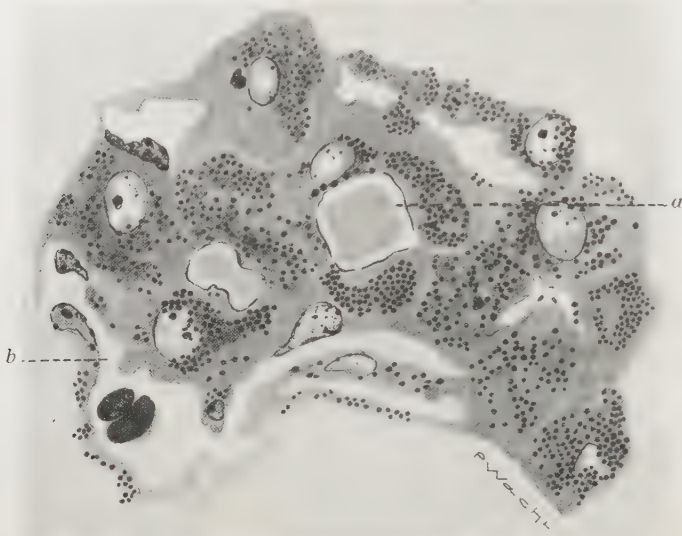


FIG. 49. — Obs. XXIV. — Calcul du cholédoque. Ictère cholestatique pur. Lésions centrolobulaires légères (mitochondries : Regaud).

a) Dilatation ampullaire d'un canalicule biliaire intercellulaire rempli de bile brun clair.

b) Sinusoiède sanguin.

A noter la conservation du chondriome dont les éléments sont volumineux et arrondis.

nération ou de déficience vis-à-vis des diverses fonctions hépatiques, mais, seulement, un aspect d'hyperfonctionnement biliaire. Nous verrons qu'il n'en est pas de même lorsqu'une hépatite infectieuse diffuse vient surajouter ses effets à la stase biliaire.

L'absence d'infection surajoutée, dans ces cas de stase biliaire pure, n'est pas démontrée que par l'histologie. Tout concourt à faire éliminer la participation du facteur infectieux. Les cultures de bile restent stériles. Cliniquement, l'ictère est intense; mais il n'existe à aucun moment de

l'évolution ni fièvre, ni splénomégalie, ni polynucléose sanguine et le pourcentage leucocytaire donne une formule de mononucléose. Il semble donc qu'à la stase biliaire pure correspondent un aspect histologique et un tableau clinique particuliers qui la distinguent des stases biliaires infectées.

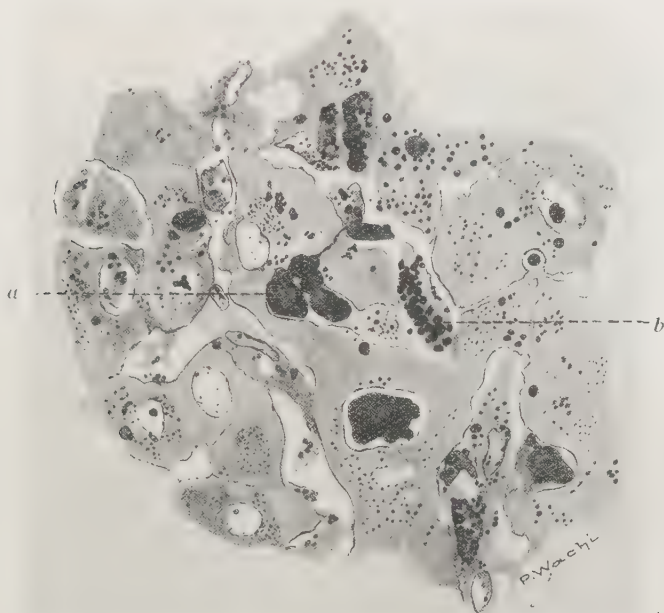


FIG. 50. — Obs. XXIV. — Calcul du cholédoque. Ictère cholostatique pur.
Lésions centrolobulaires profondes (mitochondries : Regaud).

a) Dilatation ampullaire d'un canalicule biliaire intercellulaire rempli de bile vert foncé. Fissure canaliculo-interstitielle.

b) Cellule de Kuppfer gorgée de grains pigmentaires verts.

A noter la raréfaction du chondriome dont il ne persiste plus que quelques éléments vésiculeux.

II. — L'ICTÈRE CHRONIQUE MIXTE, MÉCANIQUE ET INFECTIEUX

Ces ictères par rétention nous ont paru relativement fréquents. Ils semblent survenir principalement au cours des lithiases biliaires : nous en avons observé trois cas qui concernent deux calculs du cholédoque et un calcul, enclavé dans le cystique, qui comprimait la voie principale. On ne

peut cependant affirmer que cette éventualité ne se produise jamais au cours des autres affections entraînant de la cholestase.

La fréquence de l'association de stase biliaire et d'infection au cours des lithiases vésiculaires peut s'expliquer de multiples façons, entre lesquelles il est difficile de choisir une opinion plus vraisemblable que les autres. On sait combien facilement s'infectent secondairement les foies de rétention biliaire ; mais il faut aussi tenir compte de l'existence, antérieure à l'accident mécanique, de l'hépatite satellite de toute cholécys-

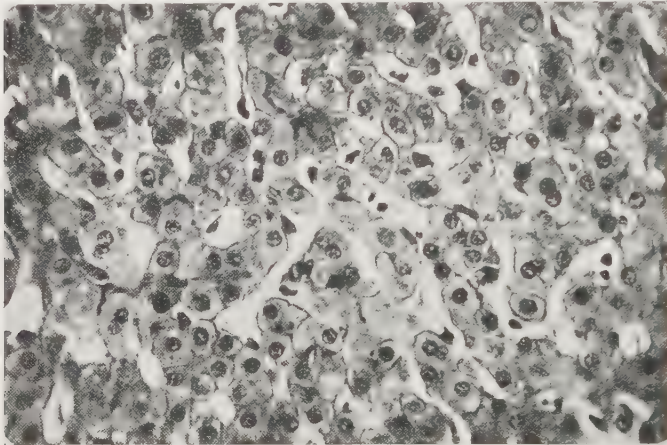


FIG. 51. — Obs. XXIII. — Cancer du pancréas. Ictère cholestatique pur. Aspect général des travées hépatiques (bleu de Masson).

Dans l'ensemble, les cellules ont une forme et des dimensions normales, une couleur normalement foncée. On distingue quelques dilatations des canalicules biliaires également réparties dans le lobule, et une tuméfaction uniforme des cellules de Kupffer.

A comparer avec la figure 52.

tite sur laquelle nous avons eu déjà l'occasion d'insister. Quelle que soit l'origine de l'infection surajoutée, ses rapports variables avec la stase biliaire entraînent des effets complexes.

A) Calcul du cholédoque avec cholédocite, angiocholite et hépatite ascendante. — Tout d'abord, lorsqu'il existe un calcul du cholédoque, l'infection contribue à accentuer la sténose calculeuse par inflammation cholédocienne. Ce mécanisme, particulier aux obstructions calculeuses du cholédoque, a été remarquablement mis en valeur par le professeur agrégé Brulé. Bien souvent, en effet, on voit de volumineux calculs du cholédoque

ne s'accompagner d'aucun ictère par rétention ; à l'inverse, lorsqu'on intervient chirurgicalement au cours de l'évolution des ictères calculeux, il est fréquent d'observer une inflammation du cholédoque : c'est cette inflammation microbienne pariétale qui, en congestionnant la paroi cholédocienne, accentue la striction et détermine une poussée de rétention biliaire. Peut-être est-ce là la cause de l'allure irrégulière de l'ictère, signe capital des oblitérations calculeuses, ou des poussées successives d'ictère

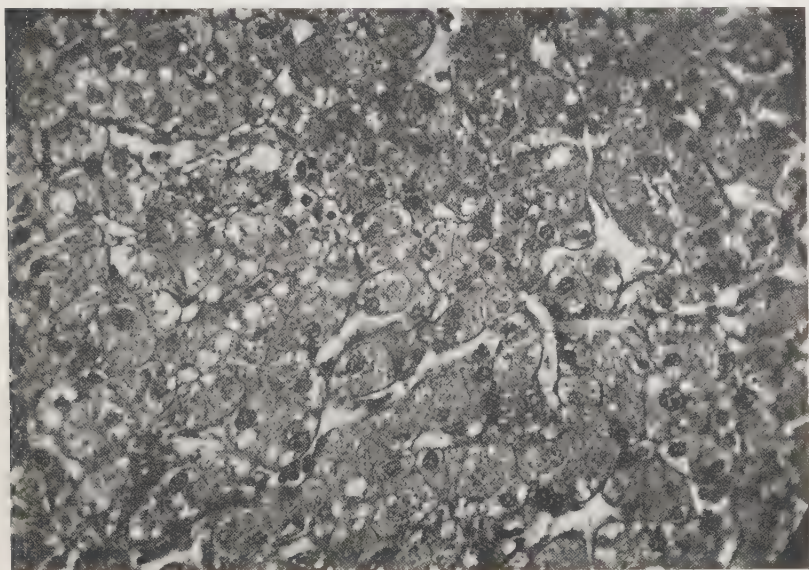


FIG. 52. — Obs. XXVI. — Calcul du cholédoque, angiocholite suppurée, hépatite diffuse. Aspect général des travées hépatiques (bleu de Masson).

Dans l'ensemble, cellules volumineuses, arrondies avec vacuoles graisseuses. Quelques polynucléaires intrasinusaux.

A comparer avec la figure 51.

par rétention séparées par des périodes anictériques. Il est rare d'ailleurs que l'infection reste localisée au canal commun ; elle intéresse aussi le parenchyme hépatique et y détermine des altérations secondaires d'importance et d'acuité variables.

Une de nos observations personnelles, utilisée par Jacques Caroli dans sa thèse, nous a montré des *manifestations aiguës*, suppuratives (obs. XXVI). Il s'agissait de poussées d'ictère chronique par rétention accompagnées de frissons et de fièvre pseudo-palustre ; l'intervention montre

un calcul du cholédoque accompagné de cholédocite suppurée; à l'examen histologique, on trouve, outre des dilatations canaliculaires centrolobulaires avec thrombi biliaires intercellulaires, des lésions d'hépatite aiguë intense; toutes les cellules du lobule sont clarifiées; en bordure des

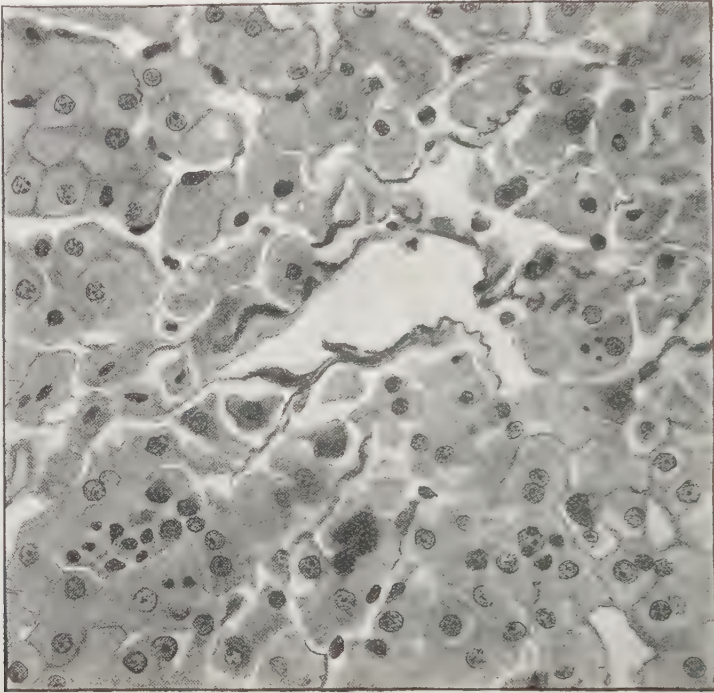


FIG. 53. — Obs. XXVII. — Calcul du cholédoque. Ictère mixte, cholestatique et infectieux. Région centrolobulaire (bleu de Masson).

En outre des dilatations canaliculaires, état clair et arrondi des cellules hépatiques, présence de polynucléaires, désorganisation des travées.

espaces portes elles sont infiltrées de graisse et les sinus, étroits, contiennent des polynucléaires (fig. 52).

Les altérations hépatiques peuvent être moins intenses. Nous avons eu l'occasion de pratiquer l'examen histologique d'un cas de MM. Harvier et Caroli, caractérisé par des crises douloureuses ictériques, fébriles, accompagnées de polynucléose sanguine, au cours d'une obstruction calculuse du cholédoque (obs. XXVII) : histologiquement, le foie présentait des

fissures canaliculaires centrolobulaires, une clarification généralisée des cellules de tout le lobule et quelques petites plages de surcharge graisseuse dans la zone moyenne du lobule (fig. 53).

Dans les deux observations qui correspondent à ce premier groupe de faits, il y avait donc avant tout oblitération calculeuse du cholédoque. *L'infection ascendante*, phénomène surajouté à la stase, en *accentuait les effets*; l'aspect clinique de ces cas mixtes diffère sensiblement des cholostases calculeuses pures; le pronostic en semble aussi plus sérieux. Les poussées aiguës d'ictère et de fièvre (soit à 38°5, soit à 40° à type pseudo-palustre), la polynucléose sanguine, montrent que l'infection secondaire, dans ces cas, est aussi manifeste cliniquement qu'histologiquement.

B) Hépatite satellite d'une cholécystite et calcul du cystique. — Dans certains cas, il semble que l'hépatite prenne le pas sur l'oblitération et l'inflammation cholédocienne dans le déterminisme de l'ictère. Une stase mécanique pure doit être complète pour entraîner l'ictère; mais lorsqu'il existe une hépatite paralithiasique intense, une simple gêne de la circulation biliaire suffit à entraîner un ictère mixte. C'est le cas dans notre troisième observation (obs. XXV).

Au cours d'une cholécystite lithiasique, survient un ictère fébrile (38°) avec légères douleurs, avec polynucléose sanguine. On élimine le diagnostic d'ictère infectieux; l'allure de l'affection, les épreuves fonctionnelles font porter le diagnostic d'ictère mécanique par calcul cystique dont l'intervention montre l'exactitude. L'aspect histologique du foie est avant tout celui d'une hépatite diffuse, satellite d'une cholécystite chronique: clarification cellulaire généralisée, importantes zones de dégénérescences homogènes atrophiques en bordure des espaces portes et des veines centrales. La note de la cholostase est donnée par les dilatations canaliculaires centrolobulaires, volumineuses, remplies de pigment biliaire vert, *localisées électivement au niveau des travées en homogénéisation atrophique* (fig. 54 et 55).

Ainsi, dans des cas de ce genre, il semble que la note infectieuse prenne plus d'importance que dans la variété précédente; l'hépatite satellite existe, intense; la gêne incomplète de l'évacuation biliaire vient lui donner un coup de fouet et déterminer l'apparition d'un ictère mixte hépatolytique et cholostatique. On saisit là, la transition avec les hépatites ictériques paralithiasiques bénignes dont nous avons plus haut rapporté un exemple; l'évaluation exacte du rôle respectif de la stase et de l'infection dans de semblables cas est bien difficile à établir et l'on peut se demander, parallèlement, si la lithiase vésiculaire ne joue pas elle-même un rôle mécanique adjuvant dans certaines hépatites ictériques sans calcul du cholédoque. Ce sont ces cas limites qui montrent combien

sont solidaires la pathologie du foie et celle de son système excréteur,

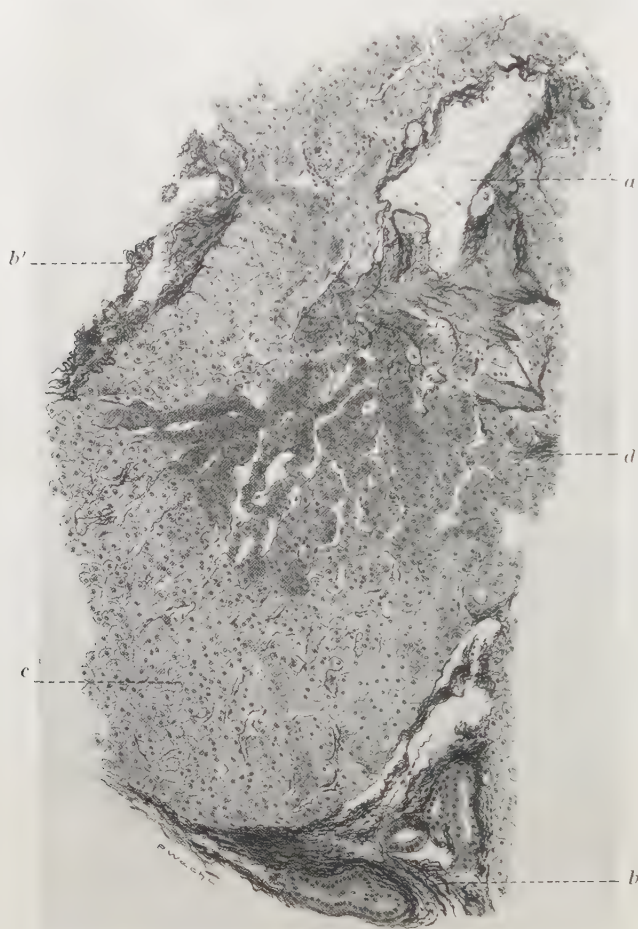


FIG. 54. — Obs. XXV. — Calcul du cystique et hépatite diffuse paralithiasique. Ictère cholostatique et infectieux (bleu de Masson).

- a) Sclérose périssushépatique.
- b, b') Espaces portes.
- c) Clarification généralisée de toutes les cellules qui écrasent les sinusoides.
- d) Au centre du lobule, zone de dégénérescence homogène atrophique des cellules au niveau desquelles les dilatations canaliculaires sont particulièrement intenses.

combien semble fausse toute tentative de séparer la pathologie du foie et

celle de la vésicule. Ils montrent aussi qu'il est également faux de vouloir, en pratique, attribuer l'ictère, soit toujours à l'obstruction mécanique des voies biliaires, soit toujours aux altérations d'hépatite.

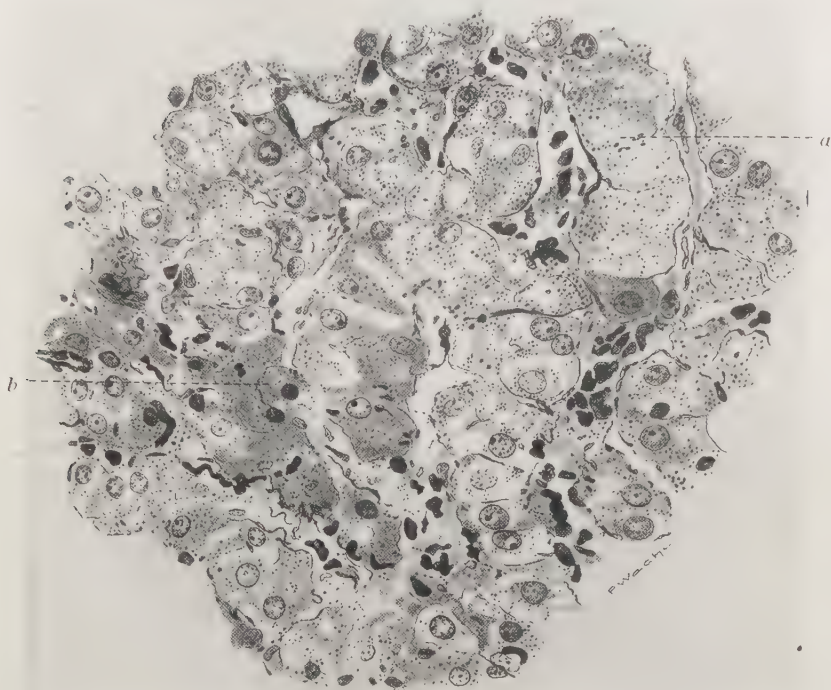


FIG. 55. — Obs. XXV. — Calcul du cystique et hépatite diffuse paralithiasique. Ictère mixte cholostatique et infectieux (mitochondries : Regaud).

L'aspect du chondriome est très spécial. La majorité des cellules clarifiées, volumineuses, ont un chondriome marginé (a). Quelques-unes sont en dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau (b).

*
**

En résumé, on peut observer tous les degrés d'association entre la stase biliaire et l'infection hépatique dans les ictères cholostatiques mixtes. Ces affections ont des signes cliniques qui permettent de les différencier des cholostases pures. Anatomiquement, les techniques cytologiques fines, les techniques mitochondriales mettent en évidence la réalité de l'hépatite

diffuse surajoutée à la cholostase; nous ne pensons pas qu'une légère dislocation de la travée au niveau des lacs de bile centrolobulaires soit un signe évident d'infection surajoutée, car nous avons observé cette altération, très fréquemment, au cours de stases biliaires pures soit humaines, soit expérimentales : les signes histologiques fondamentaux de cette infection secondaire sont la clarification lobulaire généralisée avec margination des chondriosomes, l'importance soit des dégénérescences graisseuses, soit des lésions de dégénérescences homogènes atrophiques bipolaires. Du fait de l'hépatite diffuse, ces affections ont des signes cliniques qui permettent de les différencier des cholostases pures; elles ont aussi manifestement un pronostic plus sérieux; cependant, dans tous les cas, la stase biliaire garde sa prépondérance et, lorsque l'opération supprime l'obstacle mécanique à l'écoulement de la bile, les autres troubles tendent à s'effacer.

III. — LA CIRRHOSE CHOLOSTATIQUE

Les malades atteints d'ictère chronique par rétention, et opérés après une durée de un à trois mois, présentent au niveau de leur foie une sclérose périportale modérée. L'intensité de cette sclérose est en rapport avec la lenteur d'installation et la durée de la sténose; il ne s'agit pas encore là, cependant, de cirrhose véritable. La cirrhose cholostatique humaine ne s'installe que très lentement. Cependant après dix mois, après deux ans d'évolution, nous avons pu constater histologiquement l'existence d'une cirrhose annulaire (fig. 56).

Nous avons pu faire l'autopsie d'une malade morte d'ictère grave, après dix mois d'ictère chronique par rétention (obs. XXVIII). Il existait un épithélioma des voies biliaires greffé sur une cholécystite lithiasique ancienne. Au niveau du foie, nous n'insisterons pas sur les lésions dégénératives atrophiques centrolobulaires, lésion terminale; indépendamment de ces lésions récentes existaient les aspects d'une cirrhose cholostatique au complet.

La sclérose décrit de larges anneaux, surtout périlobulaires; elle pénètre parfois, cependant, à l'intérieur des lobules. Il s'agit donc bien d'une cirrhose annulaire; mais ces anneaux sont rarement aussi exactement arrondis que dans les cirrhoses toxi-infectieuses : leur surface est très variable; à ce point de vue, il faut opposer les grandes étendues de parenchyme d'aspects irréguliers et les petits anneaux plus exactement arrondis. La cause de cet aspect morphologique réside, croyons-nous, dans la modalité de la réaction hypertrophique nodulaire. Cette hypertrophie, qui est une des conditions importantes de l'annulation cirrhotique, existe ici;

mais elle est faible, modérée, parcellaire. On note, de-ci, de-là, quelques petits îlots nodulaires exactement arrondis. Par ailleurs, il existe des



FIG. 56. — Obs. XXVIII. — Cancer des voies biliaires. Cirrhose cholestatique (bleu de Masson).

- a) Nécrose ictérique en voie d'enkystement scléreux.
- b) A la périphérie de la nécrose, quelques cellules épithélioïdes.
- c) Ebauche de réaction hypertrophique nodulaire annulant la sclérose.

plages hépatiques importantes où la réaction parenchymateuse semble ne s'être pas produite et où la sclérose est irrégulière, cahotique, parfois stellaire.

Enfin, on retrouve ici les nécroses en îlots dont l'aspect nous est montré par l'expérimentation et par les cholostases aiguës. Mais, ici, ces lésions sont considérablement évoluées. Au centre de la lésion, des débris des cellules hépatiques, des cellules de Kupffer tuméfiées et grasses, il ne reste plus rien; la région est uniquement occupée par des amas anhistes vert clair. A la périphérie de ces amas, la trame lobulaire a dessiné une couronne de sclérose dont les mailles sont occupées par des cellules épithélioïdes. Il s'agit donc d'un véritable nodule inflammatoire concentrique qui rappelle la structure du nodule tuberculeux : la bile s'est comportée ici comme un corps étranger et le foie semble s'être protégé contre elle en lui édifiant une capsule.

Les aspects histologiques de la cirrhose cholostatique sont connus depuis longtemps; nous venons de voir que, si tous les éléments de la cirrhose s'y retrouvent, on peut y noter aussi l'empreinte de la stase biliaire causale. Cependant, le caractère fondamental des cirrheses cholostatiques est un *caractère évolutif* : si la cause de rétention biliaire cesse, l'ictère disparaît, la cirrhose cesse d'évoluer, s'immobilise à l'état de « *cirrhose résiduelle* » avec hépatosplénomégalie, sans ictère, sans ascite, sans signe d'insuffisance hépatique. Nous en avons recueilli deux exemples récemment. Une de nos malades présente, pendant deux ans, un ictère chronique par rétention, dû à la compression du cholédoque par un cystadénome du pancréas; nous avons pu pratiquer son autopsie dix-huit mois après la cessation de l'ictère : le foie est atteint de cirrhose annulaire; mais à côté des cicatrices du parenchyme, il n'existe aucun signe de stase biliaire, ni d'angiocholite, ni d'hépatite : il s'agit vraiment là d'une hépatosplénomégalie scléreuse cicatricielle. Cliniquement, il en est de même : chez une autre malade actuellement bien portante s'est installée, après deux ans d'ictère calculeux, une hépatosplénomégalie sans qu'il existe actuellement le moindre signe d'activité, le moindre trouble d'insuffisance hépatique. Ces faits montrent bien que les cirrheses cholostatiques ne sont pas des maladies primitives et diffuses du foie; elles sont dominées par la stase biliaire qui les conditionne : que cette stase vienne à disparaître et tout le processus morbide est arrêté.

*
**

Ces observations anatomo-cliniques nous ont apporté plus d'un enseignement relatif à la pathogénie et aux caractères de l'ictère et de la cirrhose de la cholostase.

L'ICTÈRE PAR RÉTENTION. — Nous avons vu que l'on peut observer des ictères par cholostase pure et des ictères mixtes à la fois mécaniques et infectieux.

LA CIRRHOSE CHOLOSTATIQUE. — En ce qui concerne la pathogénie de la cirrhose cholostatique, certains auteurs pensent que, contrairement à ce qui se passe pour les cirrhoses « type Laënnec », il s'agirait, ici, uniquement d'une cirrhose interstitielle due à l'irritation du tissu mésenchymateux par la bile (Zypkin); le professeur Rössle pense que les nécroses ictériques guérissent sans cicatrices. Nos observations viennent confirmer ce que nous ont montré les cholostases expérimentales du lapin : sans vouloir éliminer l'existence d'un processus de régénération locale important, on peut cependant affirmer que les nécroses ictériques laissent des traces, soit sous formes des cicatrices scléreuses de la cirrhose, soit sous formes de masses enkystées qui ont d'ailleurs été déjà signalées. La cholostase doit-elle être incriminée, seule, dans la genèse de cette cirrhose, ou doit-on penser à l'existence d'une hépatite surajoutée ? Il est difficile de le dire : il est probable qu'ici, comme pour l'ictère par rétention, les deux éventualités peuvent s'observer, l'infection surajoutée favorisant probablement la néoformation scléreuse d'une façon considérable.

L'évolution de ces ictères chroniques par rétention récents ou de ces cirrhoses cholostatiques anciennes montre bien le rôle primordial du facteur mécanique de la stase dans les obstructions cholédociennes, même associées à un processus infectieux. Si l'intervention ne provoque pas une accentuation immédiate de l'hépatite surajoutée, l'obstruction disparue, l'ictère, la fièvre disparaissent; il n'y a plus de signes d'insuffisance hépatique; lorsqu'il existait une infection surajoutée, celle-ci s'atténue lentement; histologiquement, l'hépatite chronique interrompt son évolution, il n'existe plus ni angiocholite, ni hépatite; il n'y a vraiment qu'une hépatomégalie cicatricielle; il ne reste donc plus aucun des caractères qui donnaient à l'affection son aspect personnel.

Ces caractères permettent d'opposer d'une façon fondamentale les cirrhoses cholostatiques et les cirrhoses hépatiques pures. Ils montrent l'erreur commise par les auteurs qui avaient voulu identifier, ou au moins homologuer cirrhose de Hanot et cirrhose biliaire et par ceux qui admettent un groupe commun aux cirrhoses biliaires, cholostatiques ou cholangitiques ou cholangiolitiques.

COMPARAISON AVEC LES LÉSIONS DU SYNDROME DE HANOT. — Comme l'avait pensé Mangelsdorff dès les premières publications de Hanot, comme le vit tout récemment Zypkin, l'existence de sclérose, la forme des travées cicatricielles, l'existence de nécroses arrondies ne sont nullement caractéristiques des stases biliaires ou des affections angiocholi-

tiques. Les unes et les autres peuvent se retrouver dans les hépatites chroniques, cirrhotiques, ictérigènes réalisant le syndrome de Hanot, dans les atrophies hépatiques lentes réalisant le tableau de l'ictère par hépatite prolongé. Mais, dans ces cas, on ne trouve aucun signe caractéristique de la stase biliaire; l'aspect clinique et histologique est bien différent de celui de la cholostase, même infectée; il n'existe aucun signe d'angiocholite comme nous l'avons montré ailleurs. Ces affections s'accompagnent d'insuffisance hépatique dès leur début; nous avons pu donner la preuve de l'asepsie parfaite de la bile; anatomiquement, il s'agit d'hépatosplénites infectieuses primitives sans la moindre angiocholite, sans la moindre stase biliaire. Elles entrent donc dans le cadre des maladies hépatoliénales, selon la conception d'Eppinger : l'atteinte de la rate, ou primitivement, ou simultanément avec l'atteinte hépatique, montre que le syndrome de Hanot est provoqué, comme le dit Zypkin, par un agent morbide à action diffuse, jamais localisée, jamais focale. La marche de l'affection est inexorable et progressive. Que de différences avec les hépatites cholostatiques, longtemps indemnes d'insuffisance hépatique, de participation splénique et dont l'évolution s'arrête lorsque l'obstacle à l'écoulement de la bile est levé.

LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES PEUVENT, AU COURS DE LA CHOLOSTASE, PERMETTRE D'ÉVALUER L'IMPORTANCE DE L'HÉPATITE INFECTIEUSE SURAJOUTÉE. — Au cours de l'ictère cholostatique, l'exploration fonctionnelle du foie nous offre un très grand intérêt; mais il faut, tout d'abord, fixer un principe. L'exploration de la fonction pigmentaire renseigne plus sur l'intensité de la rétention que sur la valeur fonctionnelle des cellules hépatiques. Il est intéressant de pratiquer le dosage de la bilirubine dans le sang, soit avec la méthode de Ernst et Förster, soit avec celle d'Hijmans van den Bergh, soit avec l'I. B. P. L'épreuve au rose Bengale est inutile dans ces cas; l'écoulement biliaire étant troublé, la rétention de rose dans le sang ne permet pas d'évaluer la part qui revient au trouble de l'activité des cellules hépatiques.

L'épreuve la plus utile, dans ces cas, est l'épreuve au galactose. Nous y reviendrons dans un travail ultérieur. Elle nous permet de savoir avec certitude si l'ictère est dû à un obstacle mécanique pur ou s'il s'y surajoute de l'hépatite diffuse. Cette recherche présente un intérêt considérable, non seulement au point de vue diagnostic, mais aussi au point de vue pronostic opératoire. Jusqu'à présent, les interventions chirurgicales nous ont montré la gravité exceptionnelle des ictères par obstruction cholédocienne avec hépatite surajoutée, et la bénignité relative des ictères mécaniques purs.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA STASE BILIAIRE

De ces documents expérimentaux et anatomo-cliniques, que nous avons publiés en collaboration avec Noël Fiessinger et J. Dieryck (1), on peut conclure que le processus général de la cholostase obéit aux mêmes lois chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Il peut être isolé ou associé à l'infection, réalisant, suivant les cas, des aspects lésionnels bien déterminés.

Chez le lapin, l'ictère chronique et la cirrhose cholostatiques purs existent et ne se relient alors ni à une infection, ni à une intoxication surajoutées (2).

L'hépatite bilieuse est constante; elle est secondaire à la stagnation biliaire et s'extériorise par des altérations cellulaires bien différentes de celles des hépatites toxiques, soit nécroses ictériques, soit vésiculation des chondriosomes avec dilatation moniliforme des canalicules biliaires.

L'ictère semble aller de pair avec les altérations des canalicules inter-cellulaires.

Cette hépatite toxique biliaire est une hépatite localisée et non diffuse. Les lésions cellulaires y débutent vers la périphérie du lobule pour s'étendre ensuite à toutes les zones lobulaires; mais il s'agit toujours d'altérations parcellaires et non diffuses, séparées par des zones parenchymateuses remarquablement bien conservées; enfin ses effets aigus s'atténuent rapidement, en un ou deux mois.

Lorsqu'il y a infection secondaire surajoutée, l'aspect anatomique est tout différent (Judd et Counseller).

La cirrhose cholostatique est particulièrement intense chez le lapin. Le développement de la sclérose est secondaire à une altération cellulaire et procède, comme pour les autres cirrhoses, de trois processus : réticulose, sclérose cicatricielle, hyperplasie nodulaire compensatrice portale. Elle est surtout extralobulaire, peu intralobulaire en général; mais lorsque l'ictère est intense, soit du fait d'une circulation porte abondante, soit du fait d'une hyperhémolyse, les altérations parenchymateuses et la sclérose intralobulaire, deviennent plus importantes. On saisit ici

(1) Soc. Anatomique, 4 juin 1931.

(2) Au moment de mettre sous presse, nous prenons connaissance de l'article de MM. Chabrol, Maximin et Busson (*Presse Médicale*, 17 juin 1931), dont les expériences, pratiquées chez le chien, confirment nos conclusions relatives à l'existence d'un ictère purement mécanique, indépendant de toute infection.

un rapport direct entre la bile, les nécroses cellulaires et la sclérose cicatricielle.

Chez l'homme, les diverses biopsies que nous avons pu pratiquer nous ont montré un aspect relativement tardif des lésions hépatiques. Dans deux observations seulement, persistaient des nécroses, d'ailleurs plus ou moins remaniées. Dans les autres, l'aspect rappelait celui de la troisième période de la cholostase expérimentale du lapin; plus de nécrose; conservation remarquable du chondriome des cellules hépatiques, dilatations canaliculaires et laes biliaires.

Les thrombi biliaires intercellulaires, centrolobulaires ou non, semblent d'apparition tardive au cours de la stase biliaire; ils ne peuvent donc représenter le substratum de l'ictère comme divers auteurs semblent le dire. Noël Fiessinger et L. Roudowka ont noté leur apparition chez le lapin, alors que, depuis longtemps, les nécroses avaient disparu. Chez le chien, à l'inverse, d'après Hiyeda, leur apparition est précoce; on sait que cet animal réagit d'une façon plus diffuse à l'hépatite bilieuse par de la clarification des cellules, mais ne fait pas de nécrose. Il semblerait donc que ces concrétions de bile dans les canalicules centrolobulaires surviennent un peu comme une réaction de suppléance, lorsque les cellules périportales ne se laissent pas ou plus distendre par la bile, lorsque les fissures canaliculaires périportales n'existent pas.

Parmi les cas que nous avons pu examiner, nous avons pu discriminer la cholostase pure et celle qui est compliquée d'infection. Dans la seconde classe des hépatites ictérigènes mixtes, mécaniques et infectieuses, tous les aspects dégradés existent entre l'infection pure et la stase pure. Il nous a semblé qu'à chaque variété correspondaient des caractères cliniques, fonctionnels et histologiques particuliers. Cette discrimination n'est certes encore qu'ébauchée; néanmoins, la concordance entre les renseignements anatomo-pathologiques et les épreuves fonctionnelles lui donne dès maintenant quelque valeur. Nous avons d'ailleurs l'intention de poursuivre ces recherches tant au point de vue anatomo-clinique que fonctionnel.

SYNTHÈSE ANATOMO-CLINIQUE

L'étude et la comparaison des diverses variétés d'hépatite que nous avons observées soit en pathologie humaine, soit en pathologie expérimentale, nous ont montré que les lois qui régissent la marche de l'inflammation au niveau du foie se retrouvent identiques dans tous les cas. Il n'y a qu'un processus d'hépatite diffuse, qu'un processus de cirrhose ; mais les étapes de leur production, les combinaisons des lésions, de la dégénérescence, de la régénérescence parenchymateuse, de la sclérose, de la réticulose, de la surcharge graisseuse, varient suivant les cas pour créer des aspects différents. Parmi la multiplicité des aspects morbides, il est indispensable de trouver un mode de groupement satisfaisant.

Les multiples tentatives de classification anatomo-clinique des hépatites et des cirrhoses s'expliquent, en effet, par ce fait que notre conception de la pathologie est tout entière basée sur la méthode anatomo-clinique. Une classification, ainsi que l'indiquait encore récemment le professeur Rössle, « poursuit un but plus élevé, encore, que celui d'une systématisation biologique courante ; celle-ci ne sert qu'à la compréhension scientifique ou n'est établie que dans un but pédagogique ; tandis que, dans l'étude d'une question médicale, on ne doit pas oublier la valeur diagnostique et thérapeutique de la classification ». Il faut donc que les cadres nosologiques correspondent à des caractères étiologiques, cliniques et anatomiques. Cette méthode anatomo-clinique a permis d'établir pour certains chapitres de la pathologie une classification solide à laquelle les travaux ultérieurs n'ont fait qu'apporter des précisions et des retouches. Il n'en est pas de même, au moins actuellement, en ce qui concerne la pathologie du foie ; nous venons de voir combien les variétés anatomo-cliniques chevauchent souvent les unes sur les autres ; les formes mixtes et dégradées sont d'observation courante en pathologie hépatique.

Et même, en pathologie hépatique comme en pathologie rénale, la simple classification anatomo-clinique se révèle souvent insuffisante, en pratique, pour étayer les multiples modalités diagnostiques et thérapeutiques. C'est qu'en effet, les troubles physiologiques du rein et du foie sont capitaux, vitaux même et dominant leur pathologie autant, et même plus, que leurs altérations morphologiques. C'est pourquoi, dans les néphrites chroniques, le professeur F. Widal a établi une classification physiologique des syndromes fonctionnels chlorurémique, azotémique, hypertensif ; ultérieurement, les belles études de Ch. Oberling ont montré qu'il n'est pas impossible d'établir une relation entre bilan lésionnel et

bilan fonctionnel du rein. C'est pourquoi, depuis longtemps, Noël Fiesinger s'efforce d'asseoir les bases d'un groupement des *syndromes anatomo-cliniques hépatiques*.

Nous envisagerons successivement la classification des hépatites et des cirrheses du foie, les syndromes anatomo-cliniques et les rapports qui peuvent exister entre le bilan des lésions hépatiques et celui des explorations fonctionnelles du foie.

I

ESSAI DE CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DES HÉPATITES ET DES CIRRHOSES

Après les premières descriptions de la cirrhose atrophique par Laënnec, vinrent les adjonctions successives de nouvelles entités anatomo-cliniques. Requin, Ollivier, Hanot démontrèrent l'existence d'une cirrhose hypertrophique. Puis, ce furent la cirrhose hypertrophique graisseuse, les cirrheses pigmentaires, les cirrheses malignes, les syndromes de Banti, de Wilson et bien d'autres encore. Très rapidement furent faites les premières tentatives de démembrement de la cirrhose (Hayem, Cornil, Hanot). En effet, parmi les nouvelles variétés de cirrhose que les travaux successifs avaient ajoutées à la maladie de Laënnec, il importait de grouper les faits sur des bases étiologiques, cliniques et anatomiques. De cette période datent les difficultés d'interprétation et de classification au milieu desquelles nous nous débattons encore aujourd'hui.

Charcot et Gombault, Hanot, Gilbert et leurs élèves ont les premiers tenté une systématisation anatomique des cirrheses. De leurs travaux date la distinction, restée si longtemps classique, entre les cirrheses veineuses et les cirrheses biliaires auxquelles le professeur Lereboullet a consacré sa thèse ; on tenta de rapprocher dans le groupe des cirrheses biliaires toutes les hépatites chroniques avec ictère ; la « cirrhose de Hanot » voisinait ainsi avec la cirrhose cholestatique. Cependant, certains auteurs s'élevèrent rapidement contre cette systématisation. Dès 1879, Litten, dès 1882, Mangelsdorf affirment l'impossibilité de séparer la cirrhose de Hanot de la cirrhose de Laënnec, en la faisant entrer dans le groupe des cirrheses biliaires.

Actuellement, les distinctions anciennes entre la variété biliaire et la variété veineuse de la cirrhose ne sont plus admises. Si le syndrome de Hanot existe cliniquement, l'autonomie de la cirrhose de Hanot, en tant que maladie spéciale, est fortement combattue. Rien ne persiste donc plus des anciens cadres des cirrheses : la table est rase. Il faut cependant

construire et la classification des cirrhoses chez l'homme a été tentée bien des fois.

La classification récemment adoptée par MM. Villaret et Justin-Bezançon reste bien près de la tradition classique. Elle distingue :

a) Les cirrhoses dites veineuses :

1° Cirrhose atrophique du type Laënnec et ses variétés (cirrhose de Cruveilhier, cirrhose atropho-hypertrophique, etc.) ;

2° Cirrhose hypertrophique du type Hanot-Gilbert ;

3° Cirrhoses malignes (cirrhose atrophique subaiguë, cirrhose diffuse, cirrhose graisseuse, cirrhose avec adénome, cirrhose pigmentaire ;

4° Cirrhoses associées (syndromes hépatospléniques, syndromes hépatostriés).

b) Les cirrhoses dites biliaires (syndrome de Hanot) :

Cirrhose calculeuse, maladie de Hanot, cirrhose hyper-spléno-mégalique.

La critique de cette classification (classification d'attente, ont dit ses auteurs) a été faite à la dernière réunion plénière de la Société Anatomique, par le professeur Rössle. Nous n'y reviendrons pas. Il nous suffira de constater qu'il reste bien peu de chose de cette classification si l'on supprime, comme la majorité des auteurs le fait actuellement, le cadre des cirrhoses malignes et celui de la cirrhose de Hanot, si l'on n'admet plus de cirrhoses biliaires ni de cirrhoses veineuses, si l'on admet qu'entre cirrhose hypertrophique et cirrhose atrophique il n'y a pas de différence fondamentale.

Le professeur Rössle ne s'est pas caché que la classification qu'il a proposée n'obtiendrait pas l'approbation générale. Il distingue :

1° La cirrhose atrophique (cirrhose de Laënnec) :

Type de cirrhose histolytique ;

« Hépatose » chronique avec « hépatite » interstitielle chronique.

2° Les cirrhoses hypertrophiques :

a) Variété hypertrophique de la cirrhose de Laënnec (hépatite prédominante) ;

b) Cirrhose angio-hémato-toxique (« hépatite chronique pure »), type de la cirrhose desmolytique pure (mésenchymo-toxique) :

1. Non pigmentée (cirrhose splénomégalique) ;

2. Hémosidérosique ;

3. Hémochromatique (diabète bronzé).

3° Les formes mixtes et variétés des types précédents :

En plus : cirrhose graisseuse, cirrhose atrophique pigmentaire, atrophie jaune chronique.

4° Les cirrhoses biliaires :

1. Cholostatique ;

2. Cholangitique ;

3. Cholangiolitique.

5° Les formes rares (cirrhose cardiaque, cirrhose consécutive à l'atrophie subaiguë, maladie de Wilson, maladie de Nyemann Pick).

Hépatites et Cirrhoses.

Cette classification n'est, dans l'esprit même de son auteur, qu'une formule d'attente. Nous y voyons l'étiologie, la pathogénie, l'anatomie pathologique des lésions associées fournir successivement le caractère distinctif d'un groupe nosologique. On voit parfois, sous la même rubrique, groupées des affections bien différentes. La même étiologie peut parfaitement réaliser des aspects du premier, du deuxième ou du troisième groupe. Enfin, nous ne reviendrons pas sur la distinction entre « hépatose » et « hépatite » qui revient toujours comme un *leit motiv*.



Toutes les transitions existent, dans chaque groupe morbide, entre les formes aiguës et les formes chroniques; non pas que les hépatites chroniques soient fréquemment l'aboutissant des hépatites aiguës, mais il existe des variétés dégradées dont la rapidité d'évolution est intermédiaire aux formes aiguës et chroniques. L'étude d'ensemble des unes et des autres permet de comprendre plus facilement les caractères fondamentaux de chaque groupe morbide.

Dans chaque groupe nosologique, la principale cause de la confusion qui règne actuellement dans la classification des processus d'hépatite semble résider dans le défaut de limitation exacte de ces processus aigus, subaigus et chroniques; on a, semble-t-il, trop de tendance à homologuer le terme de cirrhose avec celui de sclérose; toute hépatite diffuse aiguë peut, à un moment donné, s'accompagner de formation de sclérose sans pour cela donner naissance à une cirrhose. C'est pourquoi nous avons pensé nécessaire de redonner au groupe des cirrheses des limites précises en les définissant ainsi : *hépatites chroniques scléreuses s'accompagnant de remaniement structural du foie*.

D'après la conception de l'inflammation admise actuellement en France, d'après l'enseignement tiré de nos documents anatomo-cliniques, nous avons tenté, à notre tour, une classification des processus d'inflammation hépatique. Nous ne nous cachons pas les multiples lacunes de ce groupement; il nous semble cependant satisfaire mieux et aux données anatomo-pathologiques et aux nécessités pratiques de la pathologie du foie. Nous l'avons exposé dans le tableau suivant (p. 148); à sa lecture on constatera que les grandes classes nosologiques sont groupées d'après l'étiologie, les groupes secondaires d'après des caractères anatomo-pathologiques, les variétés d'après des notions anatomo-cliniques :

A) **Les classes morbides.** — Comme le disait récemment M. Brault, l'étiologie est la base indispensable de toute classification. C'est pourquoi, dans le groupement que nous avons établi, les grandes classes ont pour

caractère de base des notions étiologiques : la nature des causes pathogènes, leur mode d'action différent. Suivant la durée, l'intensité de leur action, ces causes sont susceptibles de déterminer des hépatites aiguës, subaiguës ou chroniques; parmi celles-ci trouvent place les cirrhoses.

1° *Les hépatites toxi-infectieuses* sont des maladies hémotogènes du parenchyme hépatique. Elles peuvent s'accompagner d'altérations organiques voisines; mais celles-ci n'influencent pas l'évolution de la maladie hépatique elle-même; elles ne font que compliquer l'aspect clinique pour donner des formes secondaires.

2° *Les hépatites cholostatiques* sont secondaires à la stase biliaire qui, dans tous les cas, domine le tableau morbide.

3° *Les hépatites qui accompagnent la stase sanguine* sont greffées sur le parenchyme hépatique à la faveur de l'insuffisance cardiaque. Nous les citons pour mémoire.

B) **Les groupes morbides.** — Cependant, dans chaque classe, bien souvent, des agents différents produisent des effets identiques et, suivant les circonstances, un même agent étiologique peut engendrer des troubles morbides variables. Cette notion montre bien, surtout en ce qui concerne les processus chroniques, la prépondérance des réactions propres à chaque organe sur les réactions spécifiquement étiologiques. L'étiologie ne peut donc servir comme unique base des cadres anatomo-cliniques. Suivant la prédominance de telle ou telle lésion histologique, les aspects anatomique, clinique et évolutif peuvent varier considérablement. Cette prédominance est parfois fonction de la nature de l'agent pathogène, mais dépend aussi du mode, de la brutalité de l'agression morbide, de la réaction propre à l'individu et de bien d'autres causes.

I. — Dans la classe des *hépatites toxi-infectieuses*, nous avons distingué trois groupes morbides :

1° *Les hépatites pigmentaires* constituent un groupe à part dans lequel, à l'hépatite, se surajoutent des troubles, encore mal connus, du métabolisme pigmentaire hépatique et extrahépatique.

2° *Les hépatites graisseuses* où prédomine la surcharge et la *dégénérescence graisseuse* des cellules hépatiques, réalisent en général des aspects morbides particuliers, parmi lesquels prend place une forme chronique, la cirrhose graisseuse de Hutinel et de Sabourin, dont l'évolution rapide et grave explique qu'elle soit peut-être la seule « cirrhose maligne » qui subsiste actuellement.

3° *Les hépatites cytolytiques* sont caractérisées par la prédominance des lésions de *dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau*. Cette lésion particulière de la cellule hépatique survient au sein du parenchyme atteint de « clarification généralisée », soit en plusieurs

(Inflammations interstitielles avec retentissement parenchymateux, secondaire, local. Absès du foie, tuberculose, syphilis gommeuse, abcès angiocholique.

(Hépatite diffuse secondaire possible.) Lymphogranulomatose hépatique; maladie de Gaucher,

(Inflammations parenchymateuses diffuses avec réaction mésentérique secondaire.)

CLASSES	GROUPES	VARIÉTÉS ANATOMO- CLINIQUES	FORMES AIGUES	FORMES SUBAIGUES	FORMES CHRONIQUES
1° Hépatites toxi-infectieuses. (hémato-gènes)	A. — HÉPATITES CYTOLYTIQUES. (Dégénérescence homogène atro- phique).	1° <i>Affections hé- patiques pures</i> (type : les hépa- tites toxiques).	Atrophie jaune aiguë (ictère grave toxique)	Les atrophies subaiguës toxiques, ictères graves subaigus, cirrhoses aiguës)	Le gros foie alcoolique. Les cirrhoses simples.
				Hépatites aiguës compli- quant les hépatites sé- reuses chroniques. (Cirrhose avec ictère, syn- drome ictéro-ascitique).	Atrophique : Laënnec. Hypertrophique : Hanot et Gilbert. Atropho-hypertrophique.

2 Hépatites cholestatiques.	2 ^e Affections hépatospléniques (Eppinger) (ictères infectieux primitifs)	Ictère catarrhal bénin.	Atrophie jaunée aiguë de Rokitsansky - Frerichs (ictère infectieux grave primitif).	Atrophie centrolobulaire cicatricielle.	Atrophie subaiguë du foie, infectieuse.	Cirrhose splénomégalyque. (Cirrhose avec ictère. Syndrome de Hanot. Syndrome avec hypertension portale.	
	3 ^e Hépatites de la stase sanguine.	3 ^e Affections hépatovésiculaires.	Hépatites satellites aiguës.	Formes sans ictères.	Hépatites subaiguës.	Hépatites chroniques corticales Cirrhoses paracolécystiques.	
			Ictères bénins.	Ictères graves.			
		B. - HÉPATITES GRAISSEUSES.	Dégénérescence graisseuse aiguë.		Cirrhose graisseuse de Hutinel et Sabourin.	Foie paludéen.	Cirrhose paludéenne. Cirrhose pigmentaire.
		C. - HÉPATITES PIGMENTAIRES.			Ictère par rétention pure.		Cirrhose cholestatique pure
		A. - STASE BILIAIRE PURE.	Ictère cholestatique avec angiocholite suppurée.				Cirrhose mixte.
		B. - STASE BILIAIRE AVEC INFECTION ASCENDANTE.	Ictères mixtes.				Cirrhose cardiaque.
C. - STASE BILIAIRE — HÉPATITE DIFFUSE.	Ictère bénin des cardiaques. Ictère grave des cardiaques.						

points disséminés, soit par plages ou par travées d'atrophie parenchymateuse. Elle engendre alors la dislocation trabéculaire, l'hépatite atrophique hémorragique dont les bandes réunissent divers points du lobule; dans les formes aiguës, l'atrophie jaune aiguë lui succède; dans les formes chroniques, la sclérose domine et apparaît alors, l'ilot lympho-conjonctif et la travée scléreuse cicatricielle.

II. — Dans la classe des *hépatites cholostatiques*, on peut aussi distinguer trois groupes qui correspondent à la modalité de facteurs étiologiques associés à la stase biliaire. Ces affections sont remarquables par la complexité de leur étiologie.

La *stase biliaire pure* existe, même chez l'homme; elle est susceptible de déterminer un ictère chronique par rétention et un début de cirrhose cholostatique.

Lorsqu'à la stase biliaire se surajoute une *inflammation secondaire*, l'aspect anatomique et clinique change. Il diffère selon qu'il s'agit d'*infection angiocholitique ascendante* ou d'une *hépatite infectieuse diffuse*, qui engendrent et une cirrhose précoce et des complications graves.

Suivant ces trois éventualités, le pronostic ultérieur et le pronostic opératoire sont variables. Il semble que, bien mieux que l'examen clinique, les résultats des épreuves sucrées au galactose renseignent sur l'état du parenchyme hépatique en pleine concordance avec l'examen histologique.

c) **Les variétés anatomo-cliniques.** — Enfin, dans le cadre des *hépatites cytolytiques* qui ont particulièrement retenu notre attention, suivant le génie de l'agent étiologique, suivant aussi le hasard des circonstances pathologiques, le bilan des associations lésionnelles des divers organes peut varier et déterminer des variétés anatomo-cliniques qui soulèvent chacune des problèmes pratiques qui leur sont propres.

Ces hépatites, ou ces cirrhoses, ne possèdent pas anatomiquement de caractéristique étiologique. Et même, l'étiologie de chaque cas isolé n'est peut-être ni unique ni exclusive. Les cas sont probablement nombreux qui résultent d'une étiologie variée et convergente. Etablir la part respective de chaque cause serait aussi difficile qu'évaluer les facteurs qui interviennent à l'origine d'une néphrite scléreuse. Enfin, il est des cirrhoses dont la cause échappe. C'est pourquoi nous sommes actuellement dans l'incapacité d'établir une classification anatomo-étiologique de ces affections, de ces cirrhoses. Seul l'aspect anatomo-clinique permet de les définir. Dans le cadre des *hépatites simples*, le plus souvent d'origine toxique, on peut observer des cirrhoses atrophiques de Laënnec, des cirrhoses hypertrophiques de Hanot-Gilbert, des cirrhoses atropho-hyper-

trophiques, des cirrhoses avec ictère réalisant à un moment donné soit le syndrome de Hanot, soit le syndrome ictéro-ascitique de Noël Fiessinger et P. Brodin.

À côté de ces hépatites simples, on peut distinguer les *affections hépato-vésiculaires*, les *affections hépato-spléniques* dans lesquelles entrent certaines cirrhoses avec anémie, certaines cirrhoses méta-splénomégaliques, certaines cirrhoses avec ictère réalisant encore le syndrome de Hanot. On pourrait y ajouter les *affections hépato-rénales*, *hépato-pancréatiques*, qui rejoignent les cirrhoses pigmentaires par le diabète bronzé.

De la distinction que nous faisons là entre affections hépatiques simples et affections hépato-vésiculaires, hépato-spléniques, hépato-pancréatiques, hépato-rénales, il ne faudrait pas conclure que nous opposons les cirrhoses simples et les polycirrhoses comme le faisait récemment le professeur Rössle; cet auteur conclut que les polycirrhoses sont des *maladies du mésenchyme* sans participation épithéliale. Le plus souvent, *la cirrhose est une maladie exclusivement hépatique*. Il est même étonnant, de constater que, presque toujours, ces malades, atteints à la fois d'intoxication exogène et endogène intense, présentent à l'autopsie des altérations exclusivement hépatiques, alors que reins, cœur, poumons, pancréas sont absolument normaux. Lorsqu'existent plusieurs atteintes organiques simultanées, il est permis de leur voir un point de départ simultané par l'intermédiaire du si vaste système réticulo-endothélial; cependant, l'hépatite, une fois déclanchée, poursuit son évolution de la même manière que dans les formes hépatiques pures et d'une façon absolument indépendante des autres processus parenchymateux qui évoluent simultanément.

II

SYNDROMES ANATOMO-CLINIQUES

Le plus souvent, les signes cliniques révélateurs d'une affection du foie précèdent les signes de déficience manifeste du parenchyme hépatique. Ce sont, en quelque sorte, des signes indirects de dysfonctionnement de l'organe, des troubles fonctionnels et non des signes d'insuffisance hépatique. Il est souvent possible de rapprocher de chaque symptôme la lésion anatomique qui en est responsable. L'intérêt pratique de cette synthèse de quelques syndromes anatomo-cliniques est considérable : « la personnalité de chaque cas qui forme la base de la clinique vient, en effet, de la façon dont chaque malade associe plusieurs syndromes anatomo-cliniques » (N. Fiessinger et M. Wolf).

La douleur reconnaît des causes variables selon les cas. Lorsqu'il

n'existe ni engagement calculeux, ni cholécystite, ni péritonite sous-hépatique, il semble qu'elle puisse être rapportée à certaines lésions d'hépatite corticale, sous-glissonienne, accompagnées d'épaississement et de sclérose de la capsule de Glisson. Ce symptôme peut parfois en imposer pour une lésion vésiculaire; on sait aussi la fréquence des pseudo-coliques hépatiques au cours de certaines cirrhoses périhépatogènes (Eppinger).

L'ictère, lorsqu'il est intense, contribue à donner leur individualité à certaines affections hépatiques. Nous l'avons toujours vu coïncider avec un aspect histologique très particulier : dilatations, déformations irrégulières des canalicules biliaires intercellulaires, fissures tubulaires avec communications canaliculo-interstitielles, dépôts de bile concentrée intra ou intercellulaires. Cependant, si le substratum anatomique de l'ictère est toujours le même, selon qu'il est cholostatique ou hépatolytique les causes en sont variables et probablement aussi le mécanisme.

Dans la cholostase pure, en dehors des communications canaliculo-interstitielles, les cellules ont un chondriome conservé et les mitochondries prennent simplement un aspect globuleux qui fait penser à l'hyperfonctionnement biliaire. Il y a peu de dégénérescence atrophique, pas de clarification; les autres fonctions semblent peu touchées. La fissure tubulaire et l'ictère sont la conséquence manifeste de la stase biliaire, qu'elle agisse soit par pression mécanique, soit par action toxique de la bile sur les cellules. Les dilatations canaliculaires existent tout d'abord à la périphérie du lobule, elles sont bientôt généralisées et prédominent tardivement au centre; c'est alors qu'apparaissent les particules de bile concentrée au centre lobulaire.

Dans les hépatites diffuses ictériques, l'ictère coïncide également avec les mêmes modifications des canalicules biliaires intercellulaires; cependant le mécanisme de ces effractions, leur cause primitive sont tout différents et de nature encore discutée. L'hypothèse d'un trouble mécanique de l'excrétion de la bile, émise autrefois, semble devoir être abandonnée. Dans tous les cas, les lésions primordiales siègent, non pas au niveau des voies d'excrétion, mais au niveau même du parenchyme hépatique : ce sont des altérations d'hépatite diffuse, avec clarification cellulaire généralisée et dégénérescences homogènes atrophiques plus ou moins étendues. Les zones dégénératives d'atrophie autolytique des cellules sont massives et occupent toute la région centrolobulaire dans les ictères graves par atrophie hépatique aiguë. Elles sont parcellaires dans les ictères bénins : Eppinger, Klemperer, Kilian et Heyd les décrivent dans l'ictère catarrhal; nous les avons observés dans les hépatites ictériques bénignes paralithiasiques. Enfin, nous les avons constatées également, grâce à des biopsies, au cours du syndrome clinique de Hanot où elles sont précocement remaniées par la sclérose. Dans tous

les cas, il s'agit du même aspect qui va de l'atrophie jaune aiguë aux « atrophies jaunes aiguës en miniature » (Eppinger). Les lésions cellulaires sont ici primitives, diffuses, généralisées à tout le lobule, et indépendantes de toute cause mécanique. La dilatation du canalicule et l'effraction surviennent surtout dans les régions lobulaires centrales. Il semble qu'elles soient la conséquence du surmenage biligénique de certaines cellules hépatiques qui aboutit, soit à l'atrophie partielle de la cellule avec déformation canaliculaire, soit même à des destructions cellulaires étendues.

Enfin, nous avons vu que parfois la stase et l'hépatite diffuse se combinaient pour déterminer des ictères mixtes mécaniques et infectieux. L'existence de semblables faits n'est pas pour simplifier le diagnostic clinique des ictères; cependant, il est remarquable de constater que l'histologie pathologique révèle alors la part de l'infection et celle de la stase biliaire, qu'il y a vraiment correspondance intime entre les modalités étiologiques et l'aspect lésionnel; ce rapport existe également entre l'aspect histologique et les épreuves fonctionnelles; même dans les cas légers qui ne s'accompagnent guère des grands signes de l'insuffisance hépatique, un ictère hépatolytique bénin a une formule galactosurique et lévulosurique entièrement différente de celle d'un ictère cholostatique. Il semble que nous disposions là d'une épreuve fonctionnelle des plus utiles dans le diagnostic souvent difficile des ictères.

La même correspondance anatomo-clinique existe également pour le *syndrome ictéro-ascitique* décrit par Noël Fiessinger et Paul Brodin : apparition simultanée et rapide d'ictère et d'ascite chez un malade atteint de cirrhose anascitique jusque-là. Une dégénérescence graisseuse massive en est la cause. Celle-ci, enserrée dans un tissu de sclérose annulaire, a pu, en gênant la circulation veineuse et biliaire, provoquer l'ictère d'abord, l'ascite ensuite; on peut aussi se demander si l'ascite n'est pas conditionnée par un trouble du métabolisme des protéines que décèle l'inversion du rapport sérine-globuline.

Enfin, les altérations anatomiques qui conditionnent l'*hypertension portale et l'ascite* sont multiples et combinées. La sclérose est nécessaire : seules les cirrhoses annulaires donnent des ascites abondantes et récidivantes. Cependant, l'hypertrophie nodulaire qui occupe les anneaux de la sclérose joue un rôle incontestable. Les cellules, tassées les unes contre les autres, y compriment les capillaires à un tel degré que, parfois, la lumière n'en est plus visible. Il y a probablement là, autant que dans les étranglements des vaisseaux dans la sclérose, une raison du ralentissement de la circulation portale.

III

PROCESSUS LÉSIONNELS ET EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Le rapport n'est pas toujours des plus nets, entre le bilan des explorations fonctionnelles et l'importance des lésions anatomo-pathologiques; la principale raison de cette discordance réside dans la complexité du fonctionnement hépatique, dans l'importance des fonctions de suppléance et dans la capacité de régénération du parenchyme hépatique.

Il semble inutile de rappeler ici les multiples fonctions du foie. Noël Fiessinger montrait encore récemment, avec Henri Walter, qu'il existe vraiment deux insuffisances hépatiques, celle des physiologistes et celle des pathologistes. L'insuffisance hépatique des physiologistes, la grande insuffisance, celle que réalisent soit l'hépatectomie totale, soit les lésions pathologiques massives, est simple, « tout d'une pièce »; à la suppression de l'organe correspond la suppression parallèle de toutes les fonctions. L'insuffisance hépatique des expérimentateurs et des médecins, par contre, est beaucoup plus complexe: là le fait dominant est l'asynergie fonctionnelle, l'atteinte dissemblable des diverses fonctions hépatiques. En effet, en clinique, chaque cas peut réaliser un tableau fonctionnel qui diffère plus ou moins de celui d'un cas voisin, pourtant analogue; au point de vue clinique, aucune schématisation n'est possible. Mais il y a plus. Les limites elles-mêmes de l'insuffisance hépatique sont impossibles à préciser; en effet, le fonctionnement physiologique du foie, tel qu'il s'accomplit journellement, est uni par des transitions insensibles au dysfonctionnement ou à l'insuffisance manifeste. Le foie normal assure de multiples fonctions: entre fonction normale, exerçant son métabolisme de défense, et fonction anormale précédée de l'altération anatomique nécessaire, existent toutes les transitions. Ainsi, la plupart des maladies systématisées du foie surviennent par un mécanisme dérivé du fonctionnement normal de la glande. Il est donc difficile de préciser la limite entre le fonctionnement normal, le surmenage, l'usure, l'insuffisance manifeste.

On pourrait établir un parallèle entre la complexité physiologique des fonctions et la complexité des réactions histophysiologiques et pathologiques de la glande. C'est la complication même des rouages de cet organe qui rend l'étude de ses réactions si délicate. Nous avons analysé, tout au long de notre étude expérimentale ou pathologique, les notions acquises sur le fonctionnement et les altérations de la travée, du lobule, de la glande hépatique. Ce travail d'analyse, forcément artificiel et schématique, nous a permis cependant de percevoir combien il est difficile de

définir histologiquement le début des altérations hépatiques. Ici encore, il n'y a que des transitions insensibles entre les aspects histologiques fonctionnels et les aspects lésionnels hépatiques.

La sensibilité extrême de la cellule hépatique explique la précocité et l'importance de ses modifications structurales qui dominent de loin celles des autres constituants de la travée hépatique. Ses modalités réactionnelles sont relativement réduites; elles réalisent divers aspects, toujours les mêmes, qu'il s'agisse de réactions physiologiques ou pathologiques; entre les unes et les autres, il n'y a que des différences de degré et d'intensité. On peut souvent établir un rapport entre certains aspects cellulaires et l'état fonctionnel de la cellule : repos, digestion albuminoïde, sucrée ou grasseuse, fonctionnement ou surmenage de défense antitoxique, hyperfonctionnement biliaire, épuisement. En pathologie, que se passe-t-il au début de l'atteinte nocive ? Trop facilement, à notre avis, on a admis que la cellule normale est touchée dans sa vie avant de l'être dans sa forme, comme il est, par exemple, classique de le dire à propos de la spirochétose ictéro-hémorragique. Certes, le trouble fonctionnel précède l'épuisement et l'insuffisance de la cellule, mais les uns et les autres ont des substratums morphologiques souvent semblables, invisibles aux anciennes investigations histologiques du cadavre décomposé, visibles aux techniques histologiques fines.

Le fonctionnement du lobule est déjà plus complexe. Il existe un parallélisme entre l'aspect du lobule et son fonctionnement normal et pathologique. Cependant, le parallélisme est ici moins étroit. *On conçoit que les premières lésions et les premiers symptômes ne concordent pas d'une façon absolument exacte* : c'est que déjà intervient un phénomène nouveau qui complique tout : la *suppléance fonctionnelle du centrolobule*.

Enfin, si complexes que soient les réactions du lobule, cette complexité n'est rien en comparaison de ce qui se passe lorsqu'on envisage les réactions de *l'organe glandulaire en son entier*. Tout d'abord, les lésions ne sont jamais également réparties à toute la glande. Le plus souvent, elles sont plus intenses à la périphérie qu'au centre. Très souvent aussi elles sont plus marquées au niveau d'un des deux lobes. Mais surtout, à la réaction de suppléance des zones centrolobulaires, se surajoute une capacité de régénération, d'hyperplasie et d'hypertrophie compensatrices qu'il est possible d'observer dans les lésions importantes de l'organe et dont le siège est, cette fois-ci, paraportal. C'est cette capacité qui déroute et empêche, bien souvent, toute systématisation anatomo-fonctionnelle étroite.

Au cours des altérations légères, la suppléance fonctionnelle des zones centrolobulaires entre constamment en jeu ; nous l'avons constaté au

cours de toutes les intoxications expérimentales un peu prolongées, et aussi au cours de toutes les hépatites humaines légères. Mais là ne s'arrête pas la réaction du parenchyme hépatique : la *réaction de remplacement* s'observe très rapidement. Les lésions dégénératives sont parcellaires et disséminées; les cellules atteintes sont isolées, entourées de cellules saines. Celles-ci s'hyperplasient tant au point de vue cytoplasmique qu'au point de vue nucléaire. Les kinèses ne sont pas rares; nous en avons constaté souvent, autant après l'intoxication chloroformique qu'après l'intoxication par le tétrachloréthane ou qu'après une hépatite infectieuse légère chez l'homme. Dix à quinze jours après une intoxication passagère, il est difficile de trouver la trace de la lésion : les cellules atteintes s'atrophient et se résorbent, les voisins assurent leur remplacement et le parenchyme retrouve son intégrité. En somme, des cellules hépatiques étroitement voisines présentent des résistances très différentes; celles qui ne dégèrent pas s'hyperplasient. L'expression clinique schématique de ce processus de remplacement distribué d'une façon diffuse dans le parenchyme, est bien l'aspect lésionnel et l'allure évolutive de certains ictères par hépatite tels que le réalisent soit l'ictère apyrétique, soit la spirochétose ictérigène : histologiquement, cellules atrophiques et cellules hyperplasiques voisinent étroitement; cliniquement, après une phase morbide, anictérique, la phase ictérique, qui dure en moyenne deux ou trois semaines, pourrait être considérée, croyons-nous, comme le délai de cicatrisation des lésions. Althausen a insisté dans la « cirrhose toxique de Mallory » sur l'évolution simultanée des foyers de destruction et des foyers de réaction compensatrice; il a montré qu'au point de vue fonctionnel, il peut en résulter une rétention de rose Bengale et une intégrité de la fonction sucrée.

Dans les altérations hépatiques profondes, le processus de régénération et d'hypertrophie compensatrice reconnaît un mécanisme beaucoup plus complexe. Il est surtout caractérisé par une *réaction hypertrophique et hyperplasique des cellules de la région paraportale*.

Au cours des hépatectomies subtotaales, les travaux de Podwyssozky, de Ponfick, de von Meister, de Flock, de Fischbach ont montré que, lorsqu'il ne reste qu'un huitième de la glande dans l'organisme, cette partie infime va s'hypertrophier, « atteindre le volume du foie primitif et remplacer sa fonction » (von Meister); après ablation des trois quarts du foie, la reconstitution de l'organe s'accomplit en six à huit semaines et consiste en agrandissement des lobules restants, surtout dans leurs zones périphériques.

Au cours des processus hépatiques pathologiques étendus, la même réaction des zones lobulaires périphériques s'observe couramment. C'est dans cette région que Noël Fiessinger, que Noël trouvent le plus grand

nombre d'hyperplasies nucléaires et cellulaires, de divisions nucléaires directes et de cellules binucléées. C'est à son niveau également que s'observe si fréquemment un phénomène très particulier qui accompagne souvent les éléments de l'inflammation chronique du foie : l'*hyperplasie nodulaire paraportale*. Toute irritation chronique longtemps prolongée détermine, à côté de lésions cellulaires dégénératives et de proliférations conjonctives, l'apparition d'îlots arrondis d'hyperplasie compensatrice dans la zone périphérique des lobules, au voisinage des espaces portes. Que les pertes de parenchyme et que les cicatrices soient minimales et c'est l'aspect histologique de l'hépatite hyperplasique nodulaire; qu'à l'inverse elles soient importantes et c'est le tableau de la cirrhose dont l'annulation se moule sur ces îlots d'hyperplasie réactionnelle comme Kretz le premier a eu le mérite de le soutenir.



Les données qui précèdent permettent de comprendre les difficultés qui entravent tout essai de synthèse anatomo-fonctionnelle. Le plus souvent la maladie évolue depuis longtemps lorsqu'apparaissent les premiers signes de déficit fonctionnel. Nous pensons que ce décalage est en grande partie dû à la faculté de réparation et de suppléance fonctionnelle du foie. Si les lésions brutales et massives entraînent une insuffisance hépatique massive et totale, à l'inverse, les lésions moins accentuées qui mettent en jeu des éléments réactionnels si intriqués et de signe différent sont caractérisées par l'asynergie fonctionnelle.

S'il est un état du parenchyme hépatique qui montre bien la réalité du contrebalancement entre la déficience de l'organe et le processus de régénération voisin, c'est bien celui du « prélude des cirrhoses » dont Noël Fiessinger a décrit à plusieurs reprises l'aspect clinique. L'atteinte hépatique précède nettement de plusieurs années le syndrome cirrhotique. La symptomatologie hépatique présente souvent ce décalage; les défaillances fonctionnelles sont longtemps partielles, passagères: ce sont les périodes dyspeptiques, les anorexies subites, les alternatives de diarrhée et de constipation, l'ictère ou le subictère passager, l'amaigrissement progressif sans cause décelable. Souvent chez ces malades on peut déceler quelques signes légers de dégénérescence hépatique: urobilinurie, trouble du métabolisme des sucres; cependant, si l'on compare ces troubles fonctionnels minimes à l'importance des lésions histologiques que peut révéler une biopsie du foie à cette période, on est étonné de la discordance des résultats anatomiques et fonctionnels. Bien mieux, des lésions importantes peuvent ne s'accompagner d'aucun signe biologique de déficience

de l'organe. Il en était ainsi chez un de nos malades porteur d'une hépatosplénomégalie considérable, chez lequel une biopsie révéla des lésions cirrhogènes très avancées, et dont tous les tests fonctionnels, sauf l'indice de clivage, étaient normaux (obs. XVIII); or, dans ce cas, si les lésions atrophiques et dégénératives étaient intenses, l'hyperplasie nodulaire paraportale l'était autant. Voilà un fait qui montre l'importance fonctionnelle de cette hyperplasie compensatrice dont le rôle a été soutenu en premier par le professeur Chauffard. Il permet de comprendre les divergences possibles entre les troubles fonctionnels et les lésions; à côté de celles-ci, il faut tenir compte du rôle de suppléance plus ou moins parfait du parenchyme avoisinant.

Ainsi les réactions compensatrices épithéliales viennent compliquer tout essai de synthèse anatomo-fonctionnelle. Par leur intervention normale, incomplète ou même déviée, elles accentuent certains symptômes comme l'ictère, l'hépatomégalie, l'hypertension portale. Elles peuvent en masquer d'autres et supprimer le parallélisme entre les dégâts lésionnels et leur répercussion fonctionnelle. Ceci précise la valeur des procédés d'exploration fonctionnelle du foie : ces procédés ne renseignent nullement sur l'état anatomique du parenchyme hépatique ; ils fournissent par contre une juste appréciation sur la valeur fonctionnelle globale, algébrique pourrait-on dire, de la glande, à *un moment donné* ; les règles du pronostic sont les mêmes pour les affections hépatiques et rénales : ces épreuves montrent la gravité des affections aiguës (néphrite aiguë, ictère catarrhal), mais ne permettent pas un pronostic exact : dans les affections chroniques, au contraire, elles permettent ce pronostic, puisqu'elles révèlent un trouble permanent et non plus aigu et transitoire.

DOCUMENTATION ANATOMO-CLINIQUE

I. — Hépatites toxi-infectieuses

(formes cytolytiques avec dégénérescence homogène atrophique et sclérose).

A. — Affections hépto-vésiculaires.

OBSERVATION I

Hépatite diffuse et cholécystite aiguë tout initiales, au cours d'une infection générale d'origine intestinale. Cholécystectomie. Biopsie du foie.

(Observation recueillie dans le service de notre maître, le docteur Noël Fiessinger, publiée en collaboration avec F. Thiébaut et M. Da Costa, *in Bull. et M. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, juin 1931.)

M^{lle} Ch..., sténo-dactylo, âgée de trente-six ans, entre le 8 novembre 1930 à la maison Dubois pour douleurs abdominales.

L'interrogatoire permet de reconstituer l'histoire de la maladie. M^{lle} Ch..., bien portante jusqu'au 31 octobre 1930, est prise brusquement, dans le courant de la matinée, de douleurs abdominales. Ces douleurs sont généralisées à tout l'abdomen ; elles sont augmentées par les inspirations profondes et ne s'accompagnent d'aucune irradiation. A ces douleurs s'associe un état nauséux entraînant un vomissement alimentaire sans bile ni sang. La température s'élève à 39°. Le médecin traitant prescrit des applications de compresses chaudes laudanisées sur le côté droit de l'abdomen. Le lendemain, 1^{er} novembre, la douleur s'est localisée sous le rebord costal droit à l'union de l'hypocondre et de la région épigastrique et, de là, irradie vers l'épaule droite. Les conjonctives ne sont pas subictériques. Le 2 novembre, la température est revenue à la normale ; il persiste seulement un léger endolorissement de la région sous-hépatique. Tout semblait s'arranger quand, le 6 novembre au matin, éclate une nouvelle crise douloureuse intense et localisée à l'épigastre du côté droit. Les douleurs à type de tranchées s'accompagnent d'hyperesthésie cutanée et d'un vomissement alimentaire. Une piqûre sédative, une vessie de glace sur le flanc droit calment momentanément la malade. Le lendemain, les douleurs recommencent, mais leur siège s'est déplacé à gauche en une région symétrique à la zone sensible la veille. Malgré l'application de glace, la douleur

devient plus aiguë ; elle est exagérée par les inspirations profondes et irradie entre les deux épaules. En même temps, la température s'élève au-dessus de 38°. La malade décide d'entrer à l'hôpital.

L'examen à son entrée donne les résultats suivants :

a) *Signes généraux* : l'état général paraît assez satisfaisant, la fièvre est modérée, aux environs de 38° ; le pouls est régulier, bien frappé, en rapport avec la fièvre ; T. A. : 11-8 ; les urines sont rares (un demi-litre par jour), troubles, avec dépôt rouge brique ; il y a des traces d'albumine, mais pas de sucre. Les selles sont foncées (à noter que la malade absorbait de la poudre de charbon les jours précédents, étant soignée pour entérocolite) ;

b) *Examen de l'abdomen* : la malade, au repos, n'accuse aucune douleur ; cependant la plus légère palpation provoque de vives douleurs qui gênent l'exploration aussi bien de la région sous-ombilicale que de la région sus-ombilicale. Ces douleurs sont encore réveillées par les inspirations profondes. La constipation est habituelle et nécessite des lavements. L'examen des autres appareils ne révèle aucun signe anormal.

L'évolution n'est pas la partie la moins curieuse de cette observation :

Le 17 novembre, la température monte en clocher à 39° ; cet accès de fièvre est suivi de sueurs.

Le lendemain, on découvre une *éruption cutanée*. Les éléments éruptifs se composent de macules et de papules grosses comme un grain de mil, s'effaçant mal à la pression.

Ces éléments sont inégalement répartis. Il y en a quelques-uns disséminés sur l'abdomen ; ils sont petits et rouges. On en trouve également sur les membres ; aux membres inférieurs, ils sont de plus grande taille ; aux membres supérieurs, ils apparaissent à la face dorsale, sauf à la main droite où l'on peut voir deux éléments violacés dans la paume et un autre douloureux sur l'auriculaire. Cette éruption évolue par poussées. Chaque poussée est annoncée par des frissons suivis de fièvre et de sueurs. En même temps, des paresthésies localisées indiquent à la malade les points où apparaîtront le lendemain les éléments éruptifs. Le deuxième jour, en effet, les nouveaux éléments sont sortis : ils sont très douloureux et se transforment vite en une petite vésicule ; ils aboutissent plus rarement à la pustule. Le troisième jour, ils pâlisent, ils dessèchent et les douleurs disparaissent.

Du 17 au 25 novembre, on pratique trois hémocultures au moment où la température atteint 40°. Elles restent régulièrement négatives. De même, les examens répétés des vésicules et des pustules ne montrent aucun germe.

Le 28 novembre, la fièvre a disparu ainsi que l'éruption et l'arthralgie du poignet droit dont la malade se plaignait les jours précédents.

Le 30 novembre, vers 11 heures du soir, la malade ressent une violente douleur sous le rebord costal droit qui va persister jusqu'au lendemain. A l'examen, on note une contracture douloureuse dans cette même région ; pas de subictère.

Le 5 décembre, nouvelle crise, semblable à la précédente, avec clocher thermique à 39°.

L'exploration fonctionnelle hépato-biliaire donne les résultats suivants :

1° Bilirubinémie : R. de H. Van den Bergh, 0,60 ; I. B. P., 2,64 ;

2° Rose Bengale, 4 ;

3° Epreuve amphogyre : glucose-lévulose, 100 grammes. Glycémie : à jeun, 0,99 ; 1 heure, 1,34 ; 2 heures, 1,09 ; 3 heures, 0,93. Urines de 24 heures, 0,64 de sucre ;

4° Un tubage duodénal ne permet pas d'obtenir de bile B ;

5° Les radiographies après tétraïode montrent une vésicule faiblement opaque.

Le 15 décembre, la malade est passée dans le service de M. le docteur Sauvé pour être opérée.

A l'intervention, la vésicule semble macroscopiquement saine, peut-être un peu congestionnée ; le foie est un peu volumineux et de couleur rouge foncée. On pratique une cholécystectomie et une biopsie du foie, loin du lit de la vésicule.

Les pièces histologiques ont été étudiées par les techniques cytologiques courantes et par les techniques mitochondriales. Elles ont montré des altérations minimes, mais diffuses et généralisées qui nous ont paru des plus intéressantes.

Suites opératoires normales : tous les troubles n'ont cependant pas disparu. Dans les mois qui ont suivi l'opération, la malade a noté deux nouvelles crises douloureuses abdominales généralisées.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La vésicule, histologiquement, montre des altérations inflammatoires minimes, mais des plus intéressantes, parce qu'elles ont été surprises à une période évolutive tout initiale. Il n'existe aucune modification de la structure des diverses couches du cholécyste. La muqueuse, les muscles, l'adventice sont remarquablement intacts ; mais on note une inflammation aiguë récente de tout le tissu interstitiel, caractérisée par une congestion capillaire intense, de l'œdème interstitiel avec réaction histiocytaire locale, avec diapédèse strictement au stade de margination des polynucléaires.

Les mailles du tissu conjonctif sont lâchées et élargies par la sérosité qui les distend. Les histiocytes locaux sont volumineux et turgescents ; on note de place en place un polynucléaire.

Les capillaires sont énormes, gorgés de globules rouges, et l'on y remarque une quantité anormale de leucocytes polynucléaires. Ceux-ci sont marginés contre la paroi du capillaire et parfois intrapariétaux.

Tous ces aspects inflammatoires interstitiels sont également répartis dans toute l'épaisseur de la paroi vésiculaire.

Le foie est également atteint de lésions minimes, initiales, mais diffuses.

La capsule de Glisson n'est ni enflammée ni épaissie ; une mince bande de parenchyme sous-capsulaire montre des cellules homogénéisées et en voie d'atrophie ; mais ces altérations sont très peu étendues.

Le reste du parenchyme montre une atteinte diffuse, légère, déjà décelable aux trichromes de Masson, mais particulièrement nette sur les préparations mitochondriales. L'aspect de l'ensemble du lobule est clair. Toutes les cellules sont « clarifiées », en margination mitochondriale ; certaines d'entre elles, dans la zone moyenne, le sont plus intensément encore que les autres et forment des îlots irréguliers de cellules très volumineuses qui semblent presque vides. A la bordure des espaces portes, quelques aspects de mitochondriolyse ou d'homogénéisation avec sidérophilie (cellules sombres). Dans les zones centrales, quelques petites zones atrophiques avec cellules sombres atrophiées, réticulose et dislocation de la travée. Dans les vaisseaux et dans les sinusoides, quelques polynucléaires, principalement dans les régions centrales. Cet aspect rappelle ainsi ce qu'on observe au cours des intoxications au tétrachloréthane d'une durée de trente à cinquante jours

Hépatites et Cirrhoses.

En résumé : cette observation nous a permis de saisir à leur début des lésions d'hépatocystite d'origine « entéro-hépatique » (Brulé et Garban) et l'apparition manifestement simultanée de l'hépatite et de la cholécystite.

OBSERVATION II

*Hépatite diffuse et cholécystite subaiguës au stade initial.
Cholécystectomie. Biopsie du foie.*

(Observation recueillie dans le service de M. le professeur H. Hartmann, en collaboration avec J. Caroli.)

M^{me} Dubu... (Jeanne), trente-cinq ans, présente, depuis l'année 1918, des crises d'un type un peu particulier. Il s'agit d'accidents qui durent trois ou quatre heures pendant lesquelles la malade accuse une douleur en coup de poignard au niveau de l'hypocondre droit. En même temps surviennent constamment des vomissements verdâtres, incoercibles et répétés, des crises diarrhéiques avec selles vertes. En même temps les urines diminuent considérablement de volume, à tel point que l'émission urinaire est à peu près nulle pendant vingt-quatre heures. A la suite de ces crises, la malade n'a jamais présenté d'ascension thermique, ni d'ictère ; peut-être un peu de subictère parfois, jamais d'hémorragies ni de mélœna.

Ces crises se répètent deux ou trois fois par an à intervalles réguliers.

A l'examen, le foie est à peine augmenté de volume. La région vésiculaire est sensible.

A l'opération, le 19 juillet 1930, la vésicule est d'aspect presque normal. On pratique cependant une cholécystectomie et une biopsie du tissu hépatique (cytologie, mitochondries).

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La vésicule est fort peu atteinte. Toutes les tuniques sont normales. Cependant, la sous-muqueuse est légèrement congestionnée et œdématiée et, dans les mailles de son tissu, de rares histiocytes sont un peu turgescents.

Le foie présente également des altérations discrètes.

La sclérose est minime. La capsule est presque normale, légèrement épaissie vers sa face profonde. Les espaces portes sont un peu scléreux : les vaisseaux et les canaux biliaires y sont normaux, l'infiltration de cellules mononucléées presque inexistante. Cette sclérose semble être un reliquat d'un processus déjà ancien. Les veines sus-hépatiques sont entourées d'une collerette de tissu collagène un peu plus importante peut-être qu'à l'état normal. Il y a peu de réticulose lobulaire :

Le parenchyme hépatique, à un examen superficiel, est presque indemne. Cependant, il existe des altérations fines.

Sous la capsule de Glisson existe une nappe mince de cellules en dégénérescence homogène atrophique, avec pycnose, entre lesquelles s'infiltrent des mono-

nucléaires et des fibres réticulées épaissies qui semblent émaner de la capsule.

Presque toutes les cellules hépatiques ont un aspect uniforme, volumineux et clair. Toutes ces cellules présentent un aspect très proche de la clarification. Elles sont turgescentes, et dans le corps cellulaire les grains protoplasmiques sont séparés par des lacunes. Tassées les unes contre les autres, elles écrasent les capillaires sanguins plus ou moins fortement.

En bordure des espaces portes et des espaces sus-hépatiques, exclusivement là et sous une faible épaisseur, existent des cellules plus altérées. Certains éléments montrent une clarification encore plus accentuée que dans le reste du lobule et fréquemment leur noyau est pycnotique. Immédiatement contre les faisceaux des espaces conjonctifs, les cellules bordantes sont en dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau, cependant qu'au même endroit on note de la dilatation capillaire, de la turgescence kuppferienne, un peu de réticulose localisée.

Les préparations mitochondriales décèlent les mêmes aspects. Elles permettent de suivre en divers points de multiples transitions entre les cellules claires, avec ou sans pycnose nucléaire, et les cellules homogénéisées. En outre, disséminées et éparses dans les lobules, existent de nombreuses cellules sidérophiles.

En résumé : il s'agit de lésions modestes et tout initiales, mais diffuses et généralisées, qui furent responsables d'un syndrome clinique assez bâtarde.

L'intérêt de ce que l'on observe dans ce cas réside justement dans ce fait qu'il s'agit de lésions très fines qui semblent se tenir aux confins des troubles fonctionnels et des altérations pathologiques du foie. Et ceci a son intérêt pour comprendre les réactions pathologiques initiales du tissu hépatique, pour raccorder les faits pathologiques et les faits expérimentaux.

OBSERVATION III (*résumée*)

Hépatite diffuse aiguë et cholécystite lithiasique chronique.

Cholécystectomie. Biopsie du foie.

(Observation recueillie dans le service de M. le professeur Hartmann, en collaboration avec J. Caroli.)

M^{me} Tru..., âgée de trente-cinq ans, souffre pendant un an de plusieurs coliques hépatiques frustes, fébriles, sans ictère. Puis, en l'espace de trois mois, surviennent trois crises d'aspect différent : une crise douloureuse avec fièvre, frissons et ictère qui dure quatre jours, une poussée fébrile avec frissons et ictère passager sans douleurs, une troisième poussée fébrile à grandes oscillations sans ictère ni douleur.

La vésicule, pleine de petits calculs, est peu inflammatoire et surtout scléreuse.

L'hépatite aiguë prédomine : clarification généralisée et intense. Au centre du lobule, quelques cellules surchargées de graisse.

OBSERVATION IV (résumée)

Hépatite diffuse aiguë, ictérigène bénigne ; cholécystite calculeuse et calcul du cystique ; voie principale perméable. Cholécystectomie. Biopsie du foie.

(Observation du service de M. le docteur Harvier, publiée en collaboration avec J. Caroli, *in Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 3, mars 1931.)

M. Bré..., âgé de quarante-sept ans, entre le 3 juillet 1930 dans le service du docteur Harvier. Le début remonte au 11 novembre 1929 : crise de colique hépatique très violente, sans ictère. Nouvel accès en janvier 1930. En mars, pas d'ictère à la suite d'une troisième crise. Dans la nuit du 13 au 14 juin, crise de colique hépatique qui se renouvelle le 15 et est suivie d'un ictère franc, avec selles complètement décolorées. Pendant huit jours, les douleurs présentent quotidiennement des paroxysmes. Un chirurgien, consulté, porte le diagnostic de calcul du cholédoque et, de fait, l'évolution paraît confirmer cette manière de voir ; depuis lors, le malade présente des crises subintrantes de coliques hépatiques, avec variations de l'ictère. Le foie ne dépasse cependant que de trois travées de doigt les fausses côtes ; sels et pigments biliaires sont présents dans les urines.

L'intervention est décidée (docteur Michon) : cholécystite calculeuse, calcul du cystique. *La voie principale est libre*, la pancréatite peu marquée ; les cultures de la bile et d'un fragment hépatique restent stériles. La biopsie montre des lésions intenses d'hépatite diffuse aiguë et des foyers parcellaires centrolobulaires d'atrophie jaune aiguë en miniature avec fissures canaliculaires et particules de bile dans les cellules hépatiques et dans les cellules de Kupffer.

OBSERVATION V (résumée)

Hépatite diffuse subaiguë, scléreuse et cholécystite chronique lithiasique. Cholécystectomie. Biopsie du foie.

(Observation du service de M. le docteur Harvier, publiée avec J. Caroli, *in Ann. d'Anat. pathol.*, t. VII, n° 3, mars 1931.)

M^{me} Pop..., âgée de trente et un ans, présente tout d'abord trois violentes crises de coliques hépatiques sans fièvre ni ictère ; puis, quelques jours après, survient un ictère généralisé avec fièvre à 40° qui guérit assez rapidement. Depuis, et durant sept mois, surviennent plusieurs crises de coliques hépatiques avec fièvre et suivies de subictère. A cette période, le foie est gros, les conjonctives légèrement subictériques ; il y a des pigments biliaires dans les urines. A l'intervention, la vésicule est scléro-atrophique, lithiasique, le cystique oblitéré. Le cholédoque est dilaté considérablement sans, cependant, qu'il existe le moindre obstacle à l'évacuation de la bile.

L'examen histologique du foie montre une hépatite diffuse avec lésions d'atrophie cellulaire bipolaires considérables. Les espaces portes sont infiltrés de mononucléaires, très scléreux et envoient des expansions de réticulose à l'intérieur des lobules ; les veines sus-hépatiques sont entourées d'un anneau scléreux.

OBSERVATION VI

*Hépatite chronique à prédominance corticale;
cholécystite chronique lithiasique. Cholécystectomie. Biopsie du foie.*

(Observation recueillie dans le service de M. le professeur Hartmann, en collaboration avec J. Caroli.)

M. Bod... (Simon), âgé de cinquante-sept ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 4 juillet 1930.

L'histoire de ce malade est remarquable par la répétition de crises de colique hépatique en dehors de tout autre trouble pathologique. Depuis 1909 surviennent avec régularité des crises de douleur situées à droite, irradiant dans l'épaule gauche, très violentes, et ceci trois ou quatre fois par an. A plusieurs reprises, le malade a remarqué l'existence dans ses selles de calculs. *Il n'a jamais présenté d'ictère, à peine de fièvre.*

L'examen montre un foie volumineux, un peu résistant, qui déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Il semble qu'il existe une vésicule volumineuse.

A l'intervention : la vésicule apparaît volumineuse, très épaissie, très adhérente ; elle contient de très nombreux calculs à facette. On pratique une biopsie du tissu hépatique, au niveau du lobe droit et du lobe gauche.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La *vésicule*, fortement épaissie, est *complètement sclérosée*. On ne peut plus déceler que quelques rares faisceaux musculaires bourgeonnés, noyés au milieu de la sclérose. Les artères sont atteintes d'artérite chronique. A côté de ces lésions cicatricielles existent des altérations inflammatoires, d'aspect subaigu, à la *face interne* et à la *face externe* du cholécyste.

Au niveau du parenchyme hépatique, il s'agit d'hépatite corticale particulièrement intense et aiguë dans les coupes provenant du *lobe droit*. A ce niveau, la capsule est épaissie et présente des lésions congestives et inflammatoires ; elle est plissée fortement. Sous sa face profonde, sont accolées par endroits des plaques scléreuses, vestiges d'espaces portes et de zones parenchymateuses sclérosées. Uniformément, sous la capsule, existe une large zone hémorragique, s'abouchant déjà quelques fibrilles conjonctives et des fibres élastiques en quantité considérable. De là partent des traînées de nécrose parenchymateuse qui joignent électivement les régions centro-lobulaires entre elles et où l'on observe, comme d'habitude, la segmentation et l'hyperplasie des fibres rétinfiltration massive de globules rouges qui gorgent les capillaires et envahissent les logettes cellulaires vides. Au niveau du *lobe gauche* s'observent des altérations du même type, mais plus discrètes et moins scléreuses ; cependant, elles sont manifestes aux préparations cytologiques courantes et déjà très importantes sur les préparations mitochondriales.

En résumé : les crises douloureuses résument, à elles seules, toute la symptomatologie. L'examen histologique montre l'évolution des altérations parenchymateuses préscléreuses ; il ne s'agit pas encore de cirrhose même localisée, corticale.

OBSERVATION VII

*Hépatite chronique corticale (cirrhose périhépatogène)
et cholécystite chronique lithiasique. Cholécystectomie. Biopsie du foie.*

(Observation recueillie dans le service de M. le professeur Hartmann, en collaboration avec J. Caroli.)

M. Hen..., âgé de soixante-trois ans, employé de banque, entre à l'Hôtel-Dieu en juin 1930. Les premiers accidents douloureux remontent au mois de juillet 1929. Notre malade, jusque-là bien portant, ressent pendant quelques jours de la fatigue générale. Un jour, il est pris d'une crise douloureuse qui dure plusieurs heures. La douleur, insupportable, siège dans l'hypocondre droit, irradie dans l'épaule. En même temps, la température monte à 39°5 pour redevenir normale les jours suivants. Le lendemain, les conjonctives sont subictériques, les urines sont foncées et ceci pendant dix jours. *Durant plusieurs mois*, après cette crise, le malade demeure fatigué et, surtout, il ressent une douleur continue dans l'hypocondre droit, si vive qu'elle lui interdit tout travail. Ce n'est que six mois après, en février 1930, que M. Hen... reprend ses occupations habituelles. Les phénomènes douloureux qui s'étaient estompés peu à peu réapparaissent, mais sont supportables.

Au mois de juin 1930, les douleurs hépatiques s'accroissent de nouveau ; le malade maigrit. Il est alors admis à l'Hôtel-Dieu.

L'examen, à cette époque, révèle dans la région sous-hépatique qui est douloureuse, une masse qui semble être la vésicule. Le foie est sensible et volumineux. Il n'y a pas d'ictère. Un examen radiographique montre la masse vésiculaire nettement distincte du pylore.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le 2 août 1930 : cholécystectomie.

La vésicule, lithiasique, est volumineuse, adhérente, exclue, avec un abcès intramural. Histologiquement, elle présente une inflammation aiguë à prédominance adventitielle.

Au niveau du foie, les lésions prédominent d'une façon très élective sous la capsule de Glisson. Celle-ci est partout très épaissie, *très scléreuse*, et cet épaississement s'est nettement produit aux dépens du parenchyme sous-jacent. Le tissu conjonctif a une densité qui varie selon les endroits ; il est parcouru de capillaires turgescents, d'espaces œdémateux. La capsule est plissée et dessine de profonds replis qui semblent s'enfoncer dans le tissu glandulaire. Enfin, en certains endroits, l'épaisseur de la sclérose capsulaire s'accroît considérablement en forme de masses scléreuses irrégulières. A l'intérieur de ces plages, on trouve des vaisseaux de volume variable, rapprochés les uns des autres, vestiges probables du parenchyme disparu. La sclérose infiltre profondément l'organe parenchymateux ; néanmoins, à mesurer qu'on s'éloigne de la capsule, elle devient de moins en moins importante. Notre biopsie s'arrête évidemment à une faible profondeur du foie ; il est probable que plus loin encore, on tomberait sur un tissu hépatique de moins en moins touché.

Dans les régions superficielles, les lésions du parenchyme n'en sont pas moins intéressantes à étudier en ce qui concerne la pathogénèse et la morphogénèse

des cirrhoses, car elles réalisent là, l'aspect typique d'une cirrhose interinsulaire avancée, presque celui d'une cirrhose annulaire.

La sclérose des espaces portes est modérée. Ceux-ci ne sont pas très volumineux, mais cependant nettement fibreux; les vaisseaux en sont normaux, les canaux biliaires ont une paroi épithéliale normale, une lumière normale contenant parfois quelques cellules desquamées. Autour de ces derniers, on remarque un halo scléreux. Il existe quelques infiltrations de cellules mononucléées qui ne sont nullement localisées autour des voies biliaires. La réticulose périportale est modérée.

Autour des veines sus-hépatiques, la sclérose épaissit considérablement la paroi veineuse. Tout autour, la réticulose centro-lobulaire est beaucoup plus importante qu'à la périphérie du lobule et dessine des pointes d'extension fibreuse exubérantes.

En outre, on note une réticulose lobulaire généralisée.

Les lésions dégénératives cellulaires sont au maximum sous la capsule de Glisson et ne semblent pas avoir une topographie lobulaire initiale. De la capsule partent des traînées d'inflammation dégénérative et nécrotique qui infiltrant dans la profondeur. Ces fusées nécrotiques, effilées, rejoignent avec prédilection les régions centro-lobulaires où elles englobent parfois la veine sus-hépatique. Cependant, de là, elles rejoignent parfois un espace porte ou encore une veine sus-hépatique éloignée en traversant en biais d'autres lobules. Ces lésions nécrotiques montrent une dislocation toute locale du parenchyme à leur niveau. On y voit de vastes espaces clairs irréguliers, dans lesquels s'enchevêtrent des fibres de réticuline, à la fois épaissies, prenant la coloration du collagène, dissociées, segmentées, de rares cellules de Kuppfer peu volumineuses, des globules rouges, parfois abondants, envahissant le tissu dilacéré. Enfin, les cellules hépatiques y montrent divers aspects lésionnels que nous avons déjà rencontrés et dans les cirrhoses et dans les atrophies subaiguës.

Certaines cellules sont claires ou mieux *clarifiées* avec un noyau en général peu lésé. Dans les préparations mitochondriales, leur protoplasma montre de véritables lacs clairs. Les mitochondries sont fines, en grains ou en bâtonnets, groupées à la périphérie de la cellule et entre les lacunes protoplasmiques.

La plupart des cellules sont foncées. Ce sont des cellules en dégénérescence homogène atrophique avec pycnose intense du noyau. Les mitochondries en ont presque complètement disparu; parfois cette mitochondriolyse est masquée par une sidérophilie diffuse des restes cellulaires. La seule différence qui existe entre l'aspect de ces cellules et celui des homogénéisations atrophiques, lorsqu'elles sont isolées individuellement, c'est qu'ici les cellules ne sont pas étoilées, angulaires. Du fait de l'absence de pression par des cellules voisines, elles prennent ici une forme vaguement arrondie, mal définie.

Il semble qu'entre les cellules clarifiées et les cellules atrophiques, il y ait plus qu'un rapport de contiguité. En un point de cette biopsie, nous avons pu constater qu'il existe toutes les transitions entre les unes et les autres. Il s'agit donc de deux aspects successifs du même processus dégénératif.

Les portions non altérées des lobules hépatiques sont en hypertrophie plus ou moins marquée. En certains points, celle-ci est particulièrement nette. Les cellules, volumineuses, de couleur normale, sont tassées les unes contre les autres, écrasent les capillaires et sont groupées en une sorte de nodule périportal qui refoule les régions voisines altérées ou scléreuses en dessinant ainsi un *début d'annulation*.

Dans les régions les plus profondes que nous ayons pu examiner, la sclérose

est minime. On n'observe plus que quelques plages de dégénérescence atrophique périportale ou péri-sus-hépatique en voie de sclérose, et une réticulose lobulaire diffuse.

En résumé : dans cette observation, où le symptôme douleur prédomine nettement, les altérations d'hépatite corticale nous montrent tous les éléments constitutifs d'une cirrhose en formation, nécroses, réticulose, hypertrophie compensatrice.

OBSERVATION VIII

Hépatite chronique corticale et cholécystite chronique minime non lithiasique. Cholécystectomie. Biopsie du foie.

(Observation recueillie dans le service de M. le professeur Hartmann, en collaboration avec J. Caroli.)

M^{me} Ru... (Salomé), âgée de soixante et un ans, souffre, depuis le mois de juillet 1929, de douleurs avant les repas, calmées par les ingestions d'aliments. Ces douleurs, toujours les mêmes, s'accompagnent, depuis décembre 1929, de vomissements de bile. La malade aurait maigri de 12 kilogrammes. *Jamais d'ictère*. Jamais d'hémorragies. Dans l'intervalle des crises, il persiste un endolorissement de la région hépatique.

La palpation montre une douleur assez vive, sous le rebord costal droit, qui suit tout le bord antérieur du foie : celui-ci est volumineux et débord largement.

Le 22 juillet 1930 : cholécystectomie (docteur Bergeret). L'aspect macroscopique de la vésicule est normal. Le foie est volumineux, un peu granité, surtout près du bord antérieur. *La capsule de Glisson* est très épaissie, surtout vers la face inférieure du foie au niveau de laquelle existent des adhérences.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La *vésicule*, dont la musculaire et l'adventice sont normales, présente uniquement, au niveau de la sous-muqueuse, un peu d'œdème et de congestion inflammatoire, avec légère polynucléose.

Le foie est atteint avant tout de *sclérose capsulaire*. En certains points, la capsule est considérablement épaissie et le tissu scléreux élastigène qui le constitue contient divers vaisseaux et canaux qui signent la nature cicatricielle de ces plages scléreuses.

Le parenchyme sous-jacent présente le minimum d'altérations actives. Il s'en faut cependant qu'il soit tout à fait normal. Les espaces portes sont nettement scléreux. Cette sclérose évoque l'idée d'un processus ancien et surtout très torpide. En effet, autour de tous les organes portaux, le tissu conjonctif est densifié. Les infiltrations mononucléées sont réduites au minimum. Quelques canaux biliaires montrent, dans leur lumière, des débris de muqueuse. Il existe quelques néocanalicules anciens, parfois cystoïdes, entourés de faisceaux conjonctifs adultes. Les îlots lymphoconjonctifs périphériques sont rares. Autour des veines sus-hépatiques, la sclérose est de moyenne intensité, tatouée de quelques mononucléaires. La réticulose est minime.

Toutes ces lésions prédominent sous la capsule. Mais, à une légère distance de la capsule, on ne retrouve déjà plus ces aspects.

Les altérations du parenchyme hépatique sont si *frustes* que, seules, les préparations mitochondriales permettent de les interpréter : elles montrent l'existence de cellules claires, en margination mitochondriale et de cellules homogénéisées abondantes, disposées d'une façon disséminée dans les lobules. Il existe, en des régions très localisées, situées surtout au centre des lobules, des zones arrondies de cellules en « clarification ». La petite étendue de ces altérations, la transition brutale entre elles et le reste du parenchyme, les rend particulièrement évidentes. C'est à l'intérieur de ces îlots clairs, parfois en bordure d'eux, que l'on aperçoit de petites trainées dégénératives linéaires, très étroites, où sont réunis trois éléments de l'inflammation cirrhogène : dégénérescence homogène atrophique avec pycnose nucléaire, congestion, réticulose avec dislocation plus ou moins nette de la trame. Les préparations mitochondriales donnent ici encore des renseignements intéressants. Les volumineuses cellules claires ont des mitochondries rares, pâles, parfois complètement disparues. Le noyau, parfois conservé, est souvent en pycnose. Nous avons pu suivre toutes les étapes de l'évolution entre ces altérations et les aspects typiques de dégénérescence homogène atrophique, rares ici.

En dehors de ces foyers, nous avons noté, en bordure de certains espaces portes, des figures très démonstratives de mitochondriolyse discrète avec ou sans pycnose nucléaire.

En résumé : cholécystite minime, hépatite corticale modérée et scléreuse.

OBSERVATION IX

Hépatite diffuse chronique (cirrhose au début) et cholécystite lithiasique suppurée avec diabète. Cholécystectomie. Guérison du diabète par drainage biliaire chirurgical. Biopsie du foie.

(Observation publiée in *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, n° 13, 27 avril 1931, p. 616, par MM. P. Harvier et J. Caroli qui ont bien voulu nous en demander une étude anatomo-pathologique.)

M. Thief..., âgé de cinquante ans, entre le 13 février 1930 à l'hôpital Beaujon.

Cet homme avoue avoir fait autrefois des excès éthyliques, mais il affirme avoir abandonné depuis 6 ans ses habitudes d'intempérance.

Durant les huit mois qui ont précédé son opération, notre malade a présenté plusieurs crises à peu près semblables et caractérisées par de la fièvre, des douleurs dans le flanc droit et un ictère.

Le lundi de Pâques 1929, il est pris de frissons. L'appétit est mauvais, il se sent fatigué. En trois ou quatre jours se constitue un ictère avec chlorurie intense et décoloration des selles qui dure six semaines.

Le 19 novembre 1929, nouvelle crise débutant par des frissons d'une violence inouïe, une ascension thermique et des douleurs très vives au creux de l'estomac et dans l'hypocondre droit. L'ictère apparaît progressivement. Notre homme reste un mois à l'hôpital; lorsqu'il sort, il est encore légèrement subictérique.

Vers le 15 janvier, nouvelle crise, identique aux précédentes et ictère durant quinze jours.

Enfin, le 11 février, quatrième crise avec frissonnements, vomissements, fièvre, douleur sourde à droite, subictère au bout de deux jours. C'est alors qu'il est admis à l'hôpital.

A cette époque, le malade est très maigre; son teint est à la fois terreux et subictérique. La température est plutôt en dessous de la normale.

Le foie est très volumineux; son bord inférieur débordé de quatre travers de doigt les fausses côtes; il est dur, lisse et douloureux à la palpation. Le maximum de la douleur semble correspondre à la région vésiculaire.

La rate n'est pas perceptible.

Glycosurie importante.

Progressivement l'ictère s'atténue. *On opère* le 19 mars 1930 (docteur Houdart):

Le foie est volumineux, dur, lisse.

La région vésiculaire est marquée par des adhérences hépato-coliques qu'on libère.

La vésicule est petite, scléro-atrophique: elle renferme des calculs petits, durs, noirâtres, mûriformes.

Le cholédoque est un peu gros, ses parois dures et sclérosées. *Il ne contient pas de calcul.* La ponction retire une *bile limpide*, dans laquelle la culture montre des colibacilles et des entérocoques.

Pancréas normal, à peine induré.

Drainage du cholédoque.

Suites opératoires normales. *Le 29 avril 1930*, le foie a considérablement diminué de volume; il n'est plus perçu à la palpation et mesure 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La glycosurie a disparu malgré un régime riche en hydrates de carbone.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Voici l'examen histologique de la biopsie pratiquée au cours de l'opération: *La sclérose* réalise assez bien celle d'une cirrhose débutante observée au stade interinsulaire.

La capsule est légèrement scléreuse, presque normale.

Les espaces portes sont scléreux. La surface des tissus conjonctifs est nettement augmentée. Cette sclérose est extensive et la transition avec les zones parenchymateuses se fait irrégulièrement du fait de l'existence de nombreuses pointes d'extension scléreuse. Dans ces espaces portes, les veines et les artères sont normales; les canaux biliaires présentent parfois dans leur lumière des épithéliums desquamés et, surtout, ils sont entourés d'un *anneau scléreux* dense particulièrement net. Dans le reste de l'espace, on note d'assez nombreux néocanalicules biliaires et surtout une infiltration considérable des espaces lacunaires par de volumineuses cellules mononucléées groupées en amas. Chose remarquable, néocanalicules biliaires et infiltrations cellulaires ne sont pas particulièrement localisées autour des canaux biliaires, bien au contraire. On peut difficilement parler ici d'angiocholite ou de périangiocholite; il serait peut-être plus juste de prononcer le nom d'« espace porte », déjà employé autrefois par le professeur Lereboullet.

Les veines sus-hépatiques sont peu scléreuses; elles présentent cependant à leur périphérie quelques épines de sclérose.

La *réticulose diffuse* est nettement pathologique. Elle est généralisée à tout le lobule. Cependant les grossissements faibles qui permettent une impression d'ensemble montrent, avec un contraste remarquable, que la densité du collagène intercellulaire est bien supérieure au niveau du centrolobule qu'à la périphérie.

Le *parenchyme* est atteint de lésions intenses d'hépatite inflammatoire sub-aiguë.

Les *zones centro-lobulaires* sont atteintes de lésions maxima d'une acuité toute particulière. A leur niveau, on est frappé de l'étendue des régions lésées. Les altérations, localisées autour de la veine centrale, décrivent autour d'elle un halo irrégulier qui, par quelques traînées de dégénérescence plus étendue, va rejoindre d'autres altérations centro-lobulaires, croisant parfois dans ce trajet les pointes d'extension fibreuse parties des espaces portes et s'intriquant avec elles. Au niveau de ces centro-lobules, on peut analyser les divers éléments inflammatoires subaigus.

Parfois les cellules hépatiques sont clarifiées, très gonflées, avec un noyau souvent pycnotique, souvent *intensément hyperplasique*.

Plus souvent, elles sont déjà en dégénérescence homogène atrophique avec pycnose nucléaire intense. Ces cellules dégénérées sont parfois groupées, mais dans la région périphérique à la lésion elles émaillent les travées, créant souvent des dissociations trabéculaires. Nous n'avons pas observé de thrombus biliaires dans les canalicules.

Entre ces cellules, les sinusoides sont dilatés, congestionnés. Les cellules de Kupffer sont très volumineuses; nous n'y avons pas découvert de particules biliaires. Mais surtout la lumière sanguine est émaillée d'un *nombre considérable de polynucléaires*.

A ce niveau, l'hyperplasie des fibrilles de réticuline, que nous avons déjà signalée, est si intense qu'elle semble dessiner parfois une sclérose péricellulaire.

Le *parenchyme périportal* est diversement altéré. Parfois, il est atteint de lésions évolutives; on observe, au niveau d'une pointe d'extension scléreuse, des altérations cellulaires (cellules claires et cellules foncées atrophiques), une dilatation capillaire, une sclérose jeune en voie de formation; dans l'ensemble, la congestion et la réticulose sont discrètes et l'on n'observe pas cette polynucléose intrasinusale si remarquable dans les régions centrales. Parfois, la sclérose portale semble plus ancienne. Autour de l'espace, les cellules hépatiques, *saines*, moyennement foncées (ni clarifiées, ni homogénéisées) sont assez nettement hyperplasiques, rétrécissant la lumière capillaire, semblant parfois refouler les éléments altérés dans les zones de transition.

En certains endroits, il est à noter une pénétration entre certaines lésions extensives périportales et les altérations parties du centro-lobule.

Sous la capsule, on peut observer des altérations des cellules et de la trame semblables à ce que nous venons de décrire et sans grande systématisation lobulaire. Dans l'ensemble, les lésions sont uniformément réparties sur toute la surface de la biopsie et frappent également tous les lobules. Elles donnent l'impression d'une lésion uniforme dans tout le parenchyme, autant qu'on en puisse juger sur une simple biopsie superficielle.

Ainsi chez ce malade, étant donné le caractère aigu des accidents, il semble que l'on doive restreindre le plus possible la part étiologique d'habitudes alcooliques abandonnées depuis six ans. Tout au plus, pour-

rait-on penser que, sur un foie déjà très légèrement scléreux, une infection récente a trouvé un terrain propice. En tout cas, les altérations récentes sont d'une autre nature.

Dans l'histoire de la maladie, nous sommes arrivés à une sorte de carrefour. Les manifestations observées auraient tout aussi bien pu évoluer soit vers la cirrhose, soit vers l'ictère grave, sans obstruction cholédocienne. Il semble cependant que les lésions histologiques observées marquent une tendance vers la guérison anatomique cicatricielle, et c'est à ce point de vue que ce cas présente un intérêt pour nous.

Anatomiquement, il s'agit d'une inflammation de tout le système hépatobiliaire : hépatite ictérigène à répétition, angiocholite d'excrétion, cholestyite. Le groupement histologique des diverses lésions, leur évolution simultanée, leur convergence vers l'établissement d'une cirrhose, montrent la complexité du processus cirrhotique. Lésions cicatricielles centro-lobulaires, lésions d'hépatite chronique extensive périportale, réticulose diffuse, hypertrophie compensatrice périportale se développent côte à côte, se rejoignent pour donner en quelque sorte un nouvel organe : le foie cirrhotique.

B. — *Ictères infectieux.*

OBSERVATION X

Hépatonéphrite subaiguë infectieuse avec ictère. Hépatite diffuse avec atrophie subaiguë centro-lobulaire évoluant en trois mois. Autopsie aussitôt après la mort.

(Observation publiée avec notre maître, le docteur Noël Fiessinger, in *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, n° 3, février 1930, p. 102.)

M. Shop... (Manuel), cinquante-sept ans, marchand forain, entre à la maison Dubois le 31 janvier 1929. Il est envoyé par son médecin pour des crises douloureuses de l'hypocondre droit qui durent depuis environ trois mois.

Cet homme ne présente, dans ses antécédents, aucun accident pathologique marquant ; ni maladie infectieuse, ni maladie vénérienne. Sa profession de marchand forain l'exposa à mener une vie active, féconde en excès de toute sorte, en fatigue et en fautes d'hygiène. Il avoue avoir eu des habitudes alcooliques : il consommait en moyenne trois litres de vin par jour, mais ne prenait pas d'apéritif. Son appétit était excellent ; il avait même été, disait-il, « aussi fort mangeur que grand buveur » ; mais, durant certaines périodes de restrictions, son alimentation se réduisait parfois à un peu de charcuterie et à quelques conserves.

Pendant plus de dix années, sa santé, qui était solide, ne sembla pas se ressentir de ces fatigues ni de ces fautes alimentaires. C'est seulement depuis

deux ans avant son entrée dans le service, depuis 1927, que sont survenus *plusieurs épistaxis*. Les hémorragies survinrent à plusieurs reprises, d'une manière soudaine et furent assez abondantes. L'une d'elles, même, débuta brusquement et se prolongea pendant plus de quinze heures. Notre malade ne ressentait aucun trouble dans l'intervalle de ces accidents que, rétrospectivement, l'on peut essayer de rattacher soit à des troubles d'insuffisance hépatique au début, soit à une hypertension artérielle que nous révélera l'examen clinique.

1° La maladie actuelle dure depuis environ trois mois lorsque nous examinons Shop...

Le 26 septembre 1929, il se sent fatigué et accuse, dans la soirée, une douleur dans l'hypocondre droit et la région lombaire; douleur fixe, continue, qui ne s'atténue lentement que par le repos au lit. Les jours suivants, son ventre est légèrement ballonné. La douleur revient périodiquement, toujours la même, et ceci pendant trois mois avec des alternatives d'amélioration et d'aggravation. La température n'a pas été prise.

Au début du mois de janvier, il prend froid, fait un peu de fièvre, tousse pendant quelques jours. Puis la toux disparaît; mais il reste fatigué et garde le lit. Depuis, les phénomènes douloureux s'accroissent et deviennent persistants. La douleur, sourde, siège à la fois dans l'hypocondre droit et dans la région lombaire droite; elle n'irradie pas et n'est calmée toujours que par le repos. Constipation légère. Le malade ne vomit pas, mais il éprouve une sensation nauséuse continue. Il signale des épistaxis survenus à plusieurs reprises, surtout à l'occasion d'efforts de toux ou de défécation, ils sont très peu abondants.

2° Nous examinons notre malade le 31 janvier 1929, trois mois après le début approximatif des troubles, deux semaines après leur aggravation. Il nous apparaît très amaigri, très fatigué, très pâle, légèrement subictérique, légèrement dyspnéique.

La température est subfébrile. Elle est à 38° le jour de son entrée, mais se maintient les jours suivants entre 36°7 et 37°5. Le poulx est petit, arythmique. La langue est blanche. Le symptôme subjectif prédominant est toujours la douleur sourde du flanc droit.

Le malade attire lui-même l'attention sur son ventre qui est ballonné, mais souple. Il n'y a pas d'ascite manifeste, ni de circulation collatérale. Le foie est fortement augmenté de volume et mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire; son bord inférieur est douloureux à la palpation, régulier et résistant plutôt que dur. La rate est un peu grosse; à la percussion, elle mesure 6 centimètres sur la ligne axillaire et 9 centimètres sur l'axe axillo-iliaque du professeur Chauffard; la palpation permet seulement d'accrocher son bord inférieur dans les fortes inspirations; elle est douloureuse.

Les poumons présentent une submatité légère et quelques râles bulleux expiratoires à la base droite. Au cœur, on note un léger clangor du second bruit à la base. Il existe une forte hypertension artérielle, au Vaquez-Laubry : 24-15. Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signe d'Argyll-Robertson.

Les urines sont peu abondantes, très foncées. Le premier jour leur volume atteint 1 litre. On y découvre une quantité importante d'albumine. Il n'y a pas de sucre, mais des quantités notables de pigments biliaires et de sels biliaires.

Le diagnostic porté est celui d'hépatonéphrite survenue sur un terrain particulier : sujet hypertendu, peut-être porteur antérieurement d'une hépatite chronique alcoolique fruste.

Les épreuves complémentaires effectuées au cours de la période d'observation donnent les résultats suivants :

Le 8 février 1929 :

Urée sanguine par litre	1 gramme
Temps de saignement.....	5 minutes
Temps de coagulation	10 —

Bilirubinémie :

Indice biliaire plasmatique	6,89
Réaction d'Hijmans van den Bergh : directe	7,15
Rose Bengale	9,36
Indice de désamination ou de clivage.....	0,26
Sérodiagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique.	Négatif

3° Pendant le court séjour du malade dans le service, la situation s'aggrave très rapidement. Dès les premiers jours s'installent les signes de la grande insuffisance hépatique. Dès le 3 février 1929 apparaissent la torpeur, l'adynamie. Les urines diminuent considérablement de volume qui n'atteint plus que 500 centicubes le 3 février, et 250 centicubes le 6 février. Par moments, la respiration prend le type de Cheyne-Stokes, bien que l'azotémie soit à 1 gr. 28. Le malade reste à peine jaune, ses conjonctives sont subictériques. Dès le 7 février 1929, le cœur est arythmique et sourd. On note l'existence d'un *purpura* pileaire des avant-bras et des jambes. Le signe du lacet est fortement positif.

Le foie diminue de volume. Il ne mesure plus que 15 centimètres au lieu de 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire. La rate semble avoir augmenté de volume.

Ultérieurement, la torpeur augmente. On note des mouvements carphologiques. Le foie est atrophique, à ce point qu'il a disparu sous les fausses côtes et que son bord inférieur n'est plus perceptible à la palpation abdominale. Les urines sont acajou ; leur quantité, inférieure à 250 centicubes. La température s'est brusquement élevée à 39°, 39°5, le 9 février et s'y maintient en plateau. Le malade meurt le 16 février 1929, dans le coma, après trois mois et demi de maladie.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

On n'a pu recueillir comme pièces qu'une partie des parenchymes hépatique et rénal, mais dans d'excellentes conditions et à l'abri de toute cadavérisation.

Le foie n'a pu être recueilli qu'en partie; nous ne pouvons donc en donner le poids exact. Macroscopiquement, le parenchyme hépatique apparaît à la coupe, lisse, glacé, moyennement résistant. La capsule paraît légèrement plissée, mais nullement nodulaire. Les zones péri-sus-hépatiques sont rouge sombre, congestionnées. Les zones périportales sont jaune brun. Ainsi nous nous trouvons en présence d'un foie d'atrophie jaune subaiguë avec congestion encore marquée. La loupe révèle une résistance certaine, mais sans anneau visible ni îlots de densification fibreuse.

Divers fragments ont été fixés très rapidement après la mort dans divers liquides : Zenker acétique et Helly pour chromisation et étude mitochondriale. L'examen microscopique pratiqué dans les meilleures conditions possibles, et à l'aide de techniques précises, montre deux ordres de lésions qui sont manifestement de date différente, des scléroses périportales et des plages d'atrophie aiguë, péri-sus-hépatiques :

1° La sclérose est certainement de date ancienne. La capsule de Glisson est

épaissie et décrit des vallonements qui montrent combien la rétraction du parenchyme sous-jacent a dû être rapide.

a) Quelques espaces de Kiernan sont atteints de *scélrose insulaire* modérée. L'espace est alors entouré d'une couche scléreuse peu épaisse qui n'émet que de courtes pointes d'extension de réticulose. Les néocanalicules biliaires sont fréquents;

b) D'autres espaces portes sont atteints d'une sclérose manifestement plus ancienne : la gangue scléreuse périportale est plus épaisse, constituée de faisceaux collagènes épais. Les néocanalicules biliaires abondants ont une paroi épithéliale mince et leur lumière prend un aspect cystoïde.

Autour des canaux biliaires, on note un léger épaississement du tissu scléreux, et les veines portes sont atteintes d'une sclérose pariétale notable. Les infiltrations mononucléées de l'espace porte sont très discrètes;

c) Les veines centro-lobulaires ne sont pas à proprement parler scléreuses; mais un regard d'ensemble jeté sur la coupe révèle immédiatement l'intensité de la réticulose à ce niveau.

2° Les altérations cellulaires sont diversement réparties. Autour des espaces portes, il existe les altérations courantes au cours de l'évolution des cirrhoses. On note souvent, à côté les unes des autres, des cellules claires et des cellules foncées et, fréquentes elles aussi, des cellules hyperplasiques aux noyaux multiples ou monstrueux et même en karyokinèse. Dans les mailles du réticulum épaissi, dans la lumière des capillaires, les cellules de Kuppfer sont tuméfiées et, de place en place, on découvre un polynucléaire.

Cependant ces altération sont minimales à côté des lésions intenses du centre des lobules. L'*atrophie subaiguë* péri-sus-hépatique fait ressortir admirablement la structure de la trame réticulée qui, non seulement *persiste*, mais est très *nettement épaissie*. Cette atrophie, exclusivement centro-lobulaire, frappe également tous les lobules. Elle offre à considérer divers processus dégénératifs de la cellule hépatique qui sont associés à des degrés divers dans la même plage :

La *clarification* semble être un aspect lésionnel initial d'où découlent tous les autres. Elle consiste en un gonflement considérable de l'élément dont le noyau est souvent d'aspect encore normal et dont le protoplasma, finement grenu, prend une teinte rose clair, obtenue par l'association d'un fin réseau rose et de multiples lacunes claires.

On peut suivre toutes les transitions entre les cellules clarifiées et la *dégénérescence homogène atrophique avec pycnose du noyau*. C'est cette évolution qui a été décrite sous le nom de « *fonte antolytique* ». En effet, les éléments de la travée se segmentent, s'étirent, s'isolent; le protoplasma fonce, les limites cellulaires disparaissent; le noyau est alors en pycnose. Parallèlement, la trame réticulaire, déjà assez épaissie et présentant les colorations du collagène apparaît nettement alors avec les logettes qu'elle dessine, trop grandes déjà pour les cellules qui y sont contenues.

Il existe même des régions où toute structure cellulaire a disparu. Dans les mailles de la réticulose persistent quelques vestiges cytoplasmiques ou nucléaires, des cellules de Kuppfer volumineuses, de nombreux globules rouges et quelques polynucléaires, témoins constants de la réaction inflammatoire locale.

On trouve d'une façon constante de fines particules de bile qui sont incluses parfois dans les cellules hépatiques homogénéisées, plus souvent dans les cellules de Kuppfer.

Tous ces éléments constituent le tableau d'un hépatite ictérigène dont le seul caractère est l'allure subaiguë de l'inflammation avec un début de réaction conjonctive sous forme de réticulose.

La surcharge graisseuse nous a semblé dans ce cas un phénomène des moins importants. Elle est rare à la périphérie du lobule, un peu plus fréquente en bordure des zones d'atrophie subaiguë centro-lobulaire. Là, nous ne pensons pas pouvoir parler de « dégénérescence graisseuse ». Il semble plutôt bien s'agir de surcharge de graisse, de stéatose soit à fines vacuoles, soit à grosses vacuoles, se produisant au niveau de quelques-unes de cellules déjà atteintes par le processus dégénératif antolytique. Il semble donc s'agir uniquement d'un épiphénomène.

Le rein droit, qui seul a été prélevé, est macroscopiquement légèrement congestionné. Il offre à considérer deux sortes de lésions histologiques : il existe des lésions de néphrite chronique interstitielle marquée avec atrophie légère des tubes, sclérose glomérulaire parcellaire et sclérose vasculaire. Tout le parenchyme glandulaire est en outre atteint de néphrite aiguë généralisée, avec congestion et infiltration polynucléaire des glomérules, avec dégénérescence granuleuse et chondryolise des tubes sécréteurs. Là encore, comme au niveau du foie, nous retrouvons les notions d'un processus subaigu récent greffé sur une lésion chronique ancienne.

Au point de vue *clinique*, cette observation rentre bien dans le groupe des atrophies jaunes subaiguës. D'abord, la durée est la même. Rappelons que les trois observations de F. Reiche (1926) ont duré respectivement : huit semaines et demie, cinq semaines et douze semaines. Notre observation s'étale en tout sur trois mois.

Inversement, le tableau clinique n'est pas celui des atrophies subchroniques évoluant vers la cirrhose telle que récemment encore Lepehne les signalait. Il n'y a ni circulation collatérale, ni ascite; l'évolution est celle d'un ictère grave un peu prolongé et non pas celle d'une cirrhose.

Enfin, l'atteinte rénale démontrée par l'hypertension artérielle, l'albuminurie et l'azotémie à 1 gr. 28 permet de dire qu'il s'agit d'une hépatonéphrite, bien que le diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique puisse être écarté.

Anatomiquement, il s'agit, avant tout, d'une atrophie subaiguë centro-lobulaire ictérigène infectieuse. L'évolution relativement lente de cet ictère grave va de pair avec l'intensité de la réticulose locale.

Accessoirement, ce foie présente des altérations de sclérose périportale ancienne qui n'a pas pu se produire dans le trop court temps évolutif de quatre mois.

Il s'agit donc, non pas d'une cirrhose aiguë, mais d'une dégénérescence inflammatoire, centro-lobulaire, en voie de cicatrisation.

OBSERVATION XI

- 1° *Syndrome clinique de Hanot. Hépatite diffuse chronique, hypertrophique, fébrile, avec ictère et grosse rate, sans ascite, sans circulation collatérale. Biopsie : cirrhose insulaire et interinsulaire, sans angiocholite chronique, avec cellules hépatiques dégénérées, infiltration lymphoconjonctive et polynucléaire, réticulose intercellulaire.*
- 2° *Deux ans plus tard : cirrhose fébrile avec ictère, ascite et circulation collatérale. Autopsie : cirrhose annulaire typique.*

(Observation publiée avec MM. Noël Fiessinger et H.-R. Olivier, *in Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, n° 30, 25 novembre 1929, p. 1318.)

1° *Période de début.* — Gius... (J.), trente-neuf ans, entre à la maison Dubois pour la première fois en avril 1926. Il se plaint de troubles digestifs, de fièvre et de fatigue générale. Le début remonte à quatre mois.

L'interrogatoire ne donne que peu de renseignements. Le malade n'a pas d'enfants. Pendant la guerre, en Italie (1917), il a présenté un épisode diarrhéique qui, depuis, s'est reproduit à intervalle variable, sans influencer sur l'état de santé habituel.

Depuis quatre mois environ (janvier 1926), sont apparus les premiers troubles digestifs. C'est surtout de la diarrhée qui de temps en temps fait place à une constipation opiniâtre.

En outre, à plusieurs reprises, se sont produites des crises douloureuses dans l'hypocondre droit qui se sont accompagnées d'un léger subictère des conjonctives et des téguments.

Jamais le malade n'a eu d'hémorragie ou de vomissement. Parallèlement, l'état général est devenu médiocre; il accuse une sensation de lassitude générale, son appétit a diminué. Enfin, depuis quelques jours avant son entrée à la maison de santé, il se sent fiévreux, le soir tout particulièrement.

A son entrée, l'aspect de Gius... révèle une fatigue profonde; ses traits sont tirés, pâles, anémiques, avec un véritable subictère. Il est très amaigri.

Sa langue est nette; il a de mauvaises dents, mais pas de leucoplasie.

Le pouls est lent (65) bien tendu. Le jour de son entrée, la température était à 37°5 le soir, et 38°5 le lendemain matin.

Les urines sont peu abondantes, acajou.

Le foie est très volumineux. La limite supérieure de sa projection sur la paroi dessine une ligne horizontale située à 2 centimètres au-dessous du mamelon.

Son bord inférieur est facilement perçu; il est régulier et donne une sensation de rénitence (ni dur ni mou); il est fortement abaissé, particulièrement sur la ligne médiane où il passe un peu au-dessous de l'ombilic pour se relever de chaque côté.

En somme, foie hypertrophié surtout au niveau du lobe gauche. La hauteur de sa projection est de 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire et de 15 centimètres sur la ligne axillaire.

Il existe une zone douloureuse à la palpation, à 5 centimètres à droite de la ligne médiane, à 8 centimètres en dessous du rebord costal.

Hépatites et Cirrhoses.

La rate est percutable et légèrement perceptible au-dessous du rebord costal.

Au cœur : matité normale, petit souffle systolique mésocardiaque. Tension artérielle au Vaquez-Laubry : 16-7.

Aux poumons : un peu de submatité à la base droite : à ce niveau, vibrations vocales diminuées, pas de frottement.

Rien au système nerveux : réflexes rotuliens faibles. Pas de signe d'Argyll-Robertson.

Le malade est mis en observation du 12 avril au 10 mai 1926, les divers examens complémentaires sont pratiqués.

Radioscopie le 13 avril 1926 : cœur un peu volumineux, normal. Orthodiagramme : dimensions normales. Le sinus costo-diaphragmatique droit est légèrement comblé.

Ponction exploratrice du foie pratiquée au niveau de la zone douloureuse à la palpation ne ramène rien le 13 avril, et, renouvelée le 22 avril, ne ramène qu'un peu de sang.

Formule sanguine :

Globules rouges	Normaux
— blancs	Polynucléose
Polynucléaires neutrophiles	86 %
— éosinophiles	2 —
Lymphocytes	2 —
Grands mononucléaires	4 —
Moyens —	6 —

Wassermann et Bauer négatif le 17 avril et le 22 mai 1926.

Uurée sanguine : 0,35.

Examen fonctionnel du foie :

I. B. P.	5,6
Rose Bengale	4
Temps de coagulation	6 minutes

Epreuve au miel :

	Maillard	C. A. C.	Glycolévuosurie
8 heures	8,6 %	10,2 %	
10 —	10 —	10 —	+
12 —	10,5 —	9,8 —	+
14 —	10,8 —	10,8 —	++

Examen des selles : présence de très nombreux œufs de trichomonas (le 13 et le 14 avril) dans les selles diarrhéiques :

1° On essaie successivement divers traitements d'épreuve qui restent négatifs.

Tout d'abord un traitement éméthinien qui reste sans aucune action, ensuite un traitement antisypilitique par le cyanure de mercure, puis par le biodure, qui déclenche une crise diarrhéique très vive et une accentuation de la fièvre ; aucune amélioration.

2° Au cours de cette période d'observation, les symptômes s'aggravent.

La température qui, jusqu'au 24 avril, oscillait entre 37° et 38°5, à la suite du traitement mercuriel, décrit de grandes oscillations entre 39°5 et 36° pendant une dizaine de jours jusqu'au 10 mai, date de l'intervention chirurgicale.

Le subictère se transforme en un ictère net, en même temps qu'apparaissent des sueurs et que la lassitude s'accroît.

Le malade se plaint d'un point de côté douloureux à l'inspiration qui arrête la respiration qui siège sur la surface antéro-supérieure du foie à l'endroit même où la palpation décelait une sensibilité lors de son entrée. Tout l'hypocondre droit est légèrement sensible à la palpation.

Dans cette région, l'auscultation et la palpation révèlent des froissements de péritonite périhépatique.

L'auscultation de la base pulmonaire droite décèle des froissements pleuraux à l'extrême base.

La diarrhée persiste et marque une exacerbation passagère à l'occasion du traitement mercuriel.

L'hypothèse d'un abcès au foie restant toujours, de toutes, la plus vraisemblable, une *laparotomie* est pratiquée par M. le docteur Sauvé le 10 mai 1926.

On ne trouve pas de collection suppurée. Pas d'obstacle sur les voies biliaires; mais un foie un peu dur, régulier. On prélève un petit fragment de foie pour examen histologique.

Après l'opération, la température tend à descendre, à part quelques poussées passagères; elle finit par osciller régulièrement entre 37° et 38°. L'ictère s'accroît s'accompagnant d'épistaxis matinaux et de gingivorragies.

En juin, bien que la recherche des hématozoaires reste négative, on tente un traitement par la quinine. La température oscille toujours entre 38° et 38°5; l'ictère s'atténue.

Le malade sort du service le 11 juillet 1926.

2° Période intercalaire. — Du 11 juillet 1926 au 14 mai 1928, c'est-à-dire pendant environ vingt-cinq mois, nous n'avons pu suivre l'évolution de la maladie que très irrégulièrement.

Pendant la fin de l'année 1926, d'après les renseignements que nous avons pu recueillir, notre malade qui était allé se fixer dans le Piémont continue à faire quelques poussées thermiques; ses selles sont décolorées; par périodes son appétit est excellent; il est beaucoup moins jaune. En octobre 1926, il a repris 14 livres, sur le poids lors de son entrée dans le service.

En mai 1927, il vient à la consultation; le 27 juin, il a engraisé de 34 livres, son appétit est bon, les matières bien colorées; néanmoins, il reste subictérique, fait des poussées de fièvre jusqu'à 38° le soir. Les doigts sont nettement hippocratiques.

Le foie mesure 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire, 12 centimètres sur la ligne axillaire, pas de circulation collatérale ni d'ascite.

Tubage duodénal le 27 juillet 1927 :

Bile A normale, sans leucocytose, ni signe d'angiocholite;

Bile B à peine plus foncée que bile A;

Rose Bengale : le rose n'apparaît dans le tube d'Einhorn qu'au bout de 35 minutes. Il est nettement retardé dans son élimination.

Le 25 février 1928, il vient consulter pour des crises douloureuses, de la fatigue, de l'insomnie. Il est très nettement ictérique. Le foie, saillant à l'épigastre, a sensiblement les mêmes dimensions que l'année précédente. Il existe une circulation collatérale, mais on ne perçoit pas d'ascite dans la cavité péritonéale.

Le 28 avril 1928, il revient, l'évolution s'est précipitée. L'ictère persiste; les matières sont alors décolorées; on est frappé par la coloration bronzée des mains et du visage. Il y a peu d'ascite et un léger œdème des jambes. Pas de sucre dans les urines.

Sur nos conseils, il entre une seconde fois à la maison Dubois le 14 mai 1928.

3° *Deuxième séjour.* — Il se présente alors comme une cirrhose hypertrophique ascitogène avec ictère.

Sur l'abdomen existe une abondante circulation collatérale. Le ventre est tendu et contient une quantité importante d'ascite.

Le foie et la rate ont sensiblement la même dimension qu'auparavant.

Il existe un léger souffle systolique anorganique de la pointe.

La muqueuse buccale présente dans l'ensemble un aspect carminé.

La température oscille entre 38 et 38°5.

Temps de saignement : 4 minutes.

Temps de coagulation : 45 minutes.

Une ponction d'ascite évacue 4 litres de liquide citrin, avec la formule typique des transudats.

L'inoculation au cobaye est négative.

Le Wassermann est négatif dans le liquide péritonéal.

Rose bengale : 5,5 ; I. B. P. : 8,2.

En juin 1928, apparition d'un épanchement pleural droit que l'on ponctionne le 11 juin (96 centicubes) et le 20 juin (1 litre).

Liquide légèrement brun, hémorragique.

Rivalta très fortement positif.

Cytologie : 96 % de lymphocytes ; 1 % de polynucléaires ; 3 % de cellules endothéliales. Nombreux globules rouges altérés.

Un cobaye inoculé : pas de tuberculose.

Très rapidement, l'état du malade s'aggrave. Les selles sont diarrhéiques, les jambes s'œdématisent ; les hémorragies buccales et nasales sont fréquentes ; somnolence progressive ; l'amaigrissement, qui avait débuté en mai, s'accroît rapidement. Notre malade meurt d'ictère grave le 28 juin 1928.

L'autopsie, pratiquée le 29 juin 1928 (deux ans après la biopsie), n'a pu l'être que partiellement.

Intégrité parfaite des voies biliaires : elles ne contiennent aucun calcul ; il n'existe pas de cancer de la tête du pancréas. La vésicule est perméable ; mais elle ne contient qu'une bile blanche, décolorée ; pas d'adhérences vésiculaires, pas de suppuration.

Périhépatite intense. Le foie est entièrement adhérent à la paroi abdominale par sa face supérieure ; on doit les séparer aux ciseaux. Le côlon est adhérent au-dessous du foie à la paroi.

On prélève un fragment de foie.

EXAMENS HISTOLOGIQUES

I. *Biopsie.* — Les préparations décèlent l'existence d'une cirrhose évolutive ou plutôt d'une *hépatite chronique en voie d'installation*.

a) Dans l'ensemble, le tissu scléreux est déjà assez fortement développé ;

1° Autour des espaces portes, il dessine déjà les aspects typiques d'une cirrhose insulaire. Mais, en outre, de ces ilots conjonctifs périportaux partent déjà des travées de sclérose interinsulaire qui, dans les régions sous-capsulaires, ébauchent déjà un aspect légèrement annulaire ;

2° Ces pointes d'extension scléreuse ne sont pas constituées par un tissu conjonctif typique comme la sclérose périportale insulaire ; lorsqu'on les examine à un grossissement suffisamment fort, on s'aperçoit que ces régions, où la trame conjonctive est pathologiquement épaissie, sont constituées par la réunion

de plusieurs fibres collagènes occupant le siège normal de fibrilles grillagées de réticuline.

Ces fibres, anormalement volumineuses, ont une forme ondulée; elle sont parallèles les unes aux autres, s'entrecroisent en quelques points.

Leurs rapports avec les cellules de la travée hépatique sont ceux des fibres de réticuline. Il est souvent loisible de les voir s'infiltrer entre une cellule hépatique et une cellule de Kupffer turgescence.

Entre ces mailles collagènes, nous avons pu colorer des cellules hépatiques absolument normales.

En d'autres points, au contraire, on voit les fibres collagènes segmenter la travée, dissocier les cellules les unes des autres, s'épaissir et se rapprocher les unes des autres.

Les cellules hépatiques, alors, semblent s'atrophier et laisser la place à un tissu conjonctif jeune constitué de fibres collagènes et de cellules de Kupffer turgescences et proliférantes;

3° De ces bandes de sclérose interinsulaire partent, dans toutes les directions, les fibres collagènes multiples et sinueuses de la *sclérose péricellulaire ou réticulose*.

Ces fibres sont parfois fortes, ondulantes, amorces d'une segmentation lobulaire; d'autres fois plus fines, elles entourent les travées hépatiques, longent les capillaires sans arriver par leur prolifération jusqu'à la dissociation de la travée;

4° Cette hyperplasie est, certes, à son maximum dans les zones portes; mais elle ne se localise pas exclusivement là, elle s'observe partout et même autour des *veines sus-hépatiques* qui présentent souvent une atmosphère importante de réticulose.

Ainsi il existe une *hyperplasie généralisée et diffuse de toute la trame du lobule*.

b) Telles sont les altérations les plus grossières et qui frappent à un examen superficiel.

Tout au long de l'évolution scléreuse de la trame lobulaire, il est loisible d'observer en outre toute une série de caractères négatifs de la plus haute importance.

Les voies biliaires sont absolument indemnes. Dans les espaces portes scléreux, les différents vaisseaux et canaux biliaires ne présentent aucune altération. Et même, dans ce cas, les néo-canalicules biliaires ne sont pas particulièrement fréquents.

c) Ce n'est pas dans les espaces portes, dans le sein de la sclérose constituée que l'on observe les aspects évolutifs, les lésions récentes qui permettent de saisir la genèse de cette cirrhose. Il existe des lésions d'hépatite diffuse généralisées: elles sont particulièrement fréquentes en *marge des espaces portes* et des travées hépatiques qui les bordent. Ce sont: ou des altérations cellulaires isolées, ou des îlots lymphoconjonctifs.

Les altérations cellulaires isolées sont extrêmement nombreuses. Déjà dans les *colorations trichromiques*, on est frappé, dans les travées, par l'inégalité de taille, d'aspect des cellules.

Il n'existe aucune dégénérescence graisseuse, mais souvent, voisinent toutes les altérations cytoplasmiques et nucléaires décrites dans les lobules cirrhotiques.

Les cellules sombres sont particulièrement fréquentes. Souvent elles montrent un noyau pyknotique prenant alors l'aspect typique de la dégénérescence atrophique avec pycnose du noyau.

Nous avons pu voir, au contraire, des cellules anormalement claires beaucoup plus volumineuses que leurs voisines, et dont le protoplasma n'était plus représenté que par une tramule rose très ténue. Certaines de ces cellules présentent des altérations nucléaires plus ou moins importantes. Tantôt le noyau est volumineux, clair, présentant le nucléole acidophile gros que l'un de nous a déjà observé. Tantôt même, le noyau est de karyorhexis et éparpille ses fragments dans le protoplasma.

Toutes ces altérations alternent dans les travées. La dégénérescence homogène avec pycnose du noyau est particulièrement fréquente sous la capsule. En bordure des travées scléreuses, on observe, en outre, l'atrophie simple de la cellule hépatique qui n'est plus réduite qu'à un noyau entouré d'un mince halo protoplasmique.

L'étude des colorations mitochondriales ne fait que confirmer cette notion de l'importance des lésions cellulaires. Dans les régions les mieux fixées et les moins suspectes d'autolyse, voisinent tous les types des altérations de chondriome, la mitochondriolyse d'une cellule volumineuse et claire; l'homogénéisation d'une cellule avec transformation des mitochondries en plastes et pycnose nucléaire; l'atrophie et la disparition du chondriome des cellules dont on n'aperçoit parfois plus que le noyau.

C'est au niveau des îlots lymphoconjonctifs que la lésion semble avoir été à son maximum. Ceux-ci siègent en n'importe quel endroit du lobule. Très nombreux, ils sont de volume très variable et peuvent occuper soit une grande aire hépatique, soit seulement l'emplacement d'une seule travée. C'est à leur niveau que les lésions cellulaires semblent les plus graves. Les cellules, peu nombreuses, qui sont touchées là, le sont mortellement. Aux colorations ordinaires, on voit leur protoplasma se fondre et disparaître autour du noyau qui semble parfois n'avoir pas eu le temps de réagir. D'autres fois, seul un noyau hépatique pycnotique encore sûrement reconnaissable marque l'emplacement de la cellule.

Ces aspects peuvent aussi se rencontrer dans les régions centrolobulaires. Les altérations à ce niveau prennent un aspect un peu particulier qui rappelle toutes les hépatites ictériques.

En effet, la région péri-sus-hépatique est atteinte de lésions désorganisatrices. On y note les mêmes altérations cellulaires, la même réticulose, cependant moins dense et plus diffuse que dans le reste du lobule. Mais surtout, on décèle ce que l'on pourrait appeler *l'ictère histologique*. Dans les cellules hépatiques, on note quelques granulations biliaires vert foncé, arrondies ou ovalaires. Les cellules de Kupffer prennent dans ces régions des aspects macrophagiques; leur noyau est volumineux; leur protoplasma granuleux est surchargé de particules de bile.

d) Tout autour de ces altérations cellulaires, parcellaires ou massives, péri-portales ou centrolobulaires se rassemblent divers éléments pathologiques qui signent et la nature infectieuse subaiguë de cette *hépatite* et sa tendance à évoluer vers la cirrhose.

Il faut insister sur la présence de *polynucléaires*. Ils sont uniformément répartis dans toutes les aires parenchymateuses lésées, en nombre peu important; mais dans les altérations les plus poussées, on les trouve plus abondants, voisinant avec les cellules mononucléées des îlots lymphoconjonctifs qui semblent venir habiter les mailles du tissu conjonctif jeune en voie d'installation.

Les cicatrices, à proprement parler, sont rares; mais le tissu collagène jeune est abondant: il vient combler les vides formés par l'altération cellulaire. Il

s'agit le plus souvent de réticuline épaisse; cependant, à côté de ces fibrilles, il y a peut-être place pour une substance collagène d'origine un peu imprécise. Lorsqu'on examine un îlot lympho-conjonctif à un fort grossissement, on peut reconnaître cette substance à des affinités tinctoriales un peu différentes de celles de la réticulose. On ne peut malheureusement que faire des hypothèses quant à la genèse de cette « gélification en nappe du milieu intérieur ».

e) Les aspects d'hyperplasie et de régénérescence sont fréquents. Cellules à deux noyaux, cellules à noyau volumineux ne sont pas rares et tranchent par leur aspect et leur volume sur les cellules de la même travée qu'elles semblent comprimer. Leur localisation est celle des altérations dégénératives.

Plus intéressante peut-être est l'hypertrophie des cellules hépatiques restées saines qui dessinent des plages unies, refoulent plus ou moins les lésions voisines et tendent déjà à donner à l'hépatite un aspect nodulaire. Ces plages sont en général localisées à la périphérie de certains espaces portes volumineux.

II. *Autopsie.* — Les coupes montrent l'aspect de la *cirrhose annulaire la plus typique*. Les anneaux scléreux de tout calibre segmentent le parenchyme. Cette sclérose est périportale et centro-lobulaire, segmente certains lobules en plusieurs tronçons.

Ici encore intégrité des canaux biliaires. Dans l'ensemble, les lésions semblent moins évolutives que dans la première coupe. Il y a moins d'infiltrations mononucléées, moins d'îlots lymphoconjonctifs, moins de polynucléaires. Il ne s'agit plus déjà uniquement d'une inflammation subaiguë, mais d'une sclérose; plus d'une hépatite initiale, mais d'une cirrhose confirmée.

Les dégénérescences cellulaires sont difficiles à apprécier, puisqu'il s'agit ici d'une pièce d'autopsie. On y note encore l'importance des thromboses biliaires intracellulaires et intracaniculaires. Celles-ci sont même en de rares endroits rassemblées en petits amas verts. C'est là le seul caractère qui différencie les coupes de celles de n'importe quelle cirrhose de Laënnec.

Une observation aussi longue et aussi complexe se résume difficilement.

Cliniquement, il s'agit bien d'un « syndrome de Hanot ». Rien ne manque : l'état infectieux avec ses rémissions irrégulières, l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ictère, la coloration de matières. L'évolution lente et prolongée (deux ans d'intervalle entre les deux séjours) est classique dans le syndrome de Hanot, assez longue pour qu'apparaissent des pigmentations cutanées et l'hippocratisme digital.

Cependant, il faut noter que cette affection hépatique s'accompagne d'insuffisance hépatique dès le début sous forme d'une élévation de coefficient ammoniacal corrigé, et d'une glycolévulosurie à l'épreuve au miel. De plus, dans le dernier temps, le tableau clinique se transforme : l'affection, tout en restant fébrile et ictérique, s'accompagne d'ascite, de circulation collatérale, de retard du temps de coagulation, et le malade succombe comme un cirrhotique banal, en présentant les signes d'un ictère grave.

Anatomiquement, nous possédons de ce sujet des coupes du foie à deux ans d'intervalle, et leur étude comparée n'est pas un des points les moins intéressants de cette observation.

Dans l'une et l'autre coupe, nous enregistrons des caractères communs : l'absence de lésions importantes des voies biliaires, la constance des dégénérescences cellulaires (chondriolyses, dégénérescences homogènes atrophiques avec ou sans pycnose du noyau, avec ou sans vacuolisation du cytoplasme).

Un grand intérêt découle de la comparaison des deux étapes de l'affection. La biopsie nous montre une hépatite ictérigène évoluant vers la cirrhose. Que de similitudes entre les aspects rencontrés et certaines hépatites observées en même temps que de l'inflammation vésiculaire ! (Cf. obs. IX.). Nous observons ici l'importance de la polynucléose et des lésions hépatiques bipolaires : centro-lobulaires avec ictère, tendant vers la sclérose et périportales, sclérogènes d'emblée au stade de cirrhose interinsulaire. Nous observons la réaction hypertrophique localisée près des espaces portes, la réticulose diffuse du lobule. Toutes ces manifestations ont convergé en deux ans et la coupe d'autopsie est semblable à celle de la plus banale des cirrhoses.

OBSERVATION XII

Syndrome de Hanot : hépatite diffuse chronique, hypertrophique, fébrile avec ictère et hypersplénomégalie. Bile aseptique, sans aucun signe d'angiocholite chronique (ni cytologique ni bactériologique). Biopsie : hépatite ictérigène avec sclérose insulaire et dégénérescences cellulaires périportales, sans angiocholite. Pas de tuberculose ni de syphilis. Après cholécystostomie, l'évolution continue.

(Observation publiée avec MM. Noël Fiessinger et H.-R. Olivier, *in Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, n° 30, 25 novembre 1929, p. 1326.)

M. De... (René), trente-deux ans, électricien, entre à la maison Dubois le 5 avril 1929. Il souffre depuis près de deux ans de troubles digestifs, évoluant par crises successives, s'aggravant progressivement, auxquels se sont ajoutés, depuis septembre 1920, une mélanodermie, de l'ictère, de la splénomégalie avec hépatomégalie, et, enfin, une fièvre oscillante de plus en plus régulière dans l'apparition de ses poussées.

Les antécédents sont peu significatifs :

L'éthylisme peut être éliminé à coup sûr. Pas de maladies vénériennes.

Pendant la guerre, en 1915, il eut une crise de dysenterie.

Les antécédents héréditaires et collatéraux sont plus chargés. Son père est mort à quarante-deux ans d'une affection mal déterminée. Il avait fait des séjours aux colonies, avait eu du paludisme, et était un grand buveur d'absinthe.

Sa sœur a présenté, à la suite d'une grossesse, une anémie à type pernicieux dont elle est actuellement guérie.

Le début des troubles actuels a été très insidieux et difficile à préciser :

1° Ils ont été précédés d'une très longue période prémonitoire.

Déjà, vers 1920 (huit ans avant le début véritable), apparut, par crises très irrégulières, une diarrhée survenant le matin au réveil, surtout l'hiver, jamais l'été ; en même temps, il advenait que le malade rendit son petit déjeuner ; toujours à cette époque, il fut frappé par l'apparition, à plusieurs reprises, de vertiges giratoires survenus brusquement au cours de son travail et l'obligeant à s'asseoir. A plusieurs reprises, aussi, il souffrit de véritables crises de fatigue pendant lesquelles il maigrissait, tout travail lui étant très pénible.

Cet état dura huit ans, jusqu'en 1928. Jamais il ne fut noté d'ictère, de troubles hépatiques, de troubles digestifs plus aigus. Il ne semble pas qu'on ait pu incriminer une intoxication éthylique, mais plutôt un travail de nuit très pénible.

2° C'est en février 1928 qu'apparurent les premiers troubles digestifs sérieux.

Il s'agit de digestions lentes et difficiles, avec sensation de gonflement, de pesanteur ; quelques éructations, jamais de vomissement. Il en résulta une restriction alimentaire, qui explique en partie un amaigrissement très notable à cette période.

En même temps, apparaît une légère pigmentation des téguments.

Enfin, c'est à cette époque que, progressivement, se constitue un cycle fébrile très régulier ; tous les jours, le malade était pris d'un frisson à 5 heures du soir. La température était alors de 39° et s'y maintenait jusqu'à 9 ou 10 heures du soir, heure à laquelle elle tombait. La nuit était calme.

Il n'existait aucun signe anormal hépatique à cette période. Le malade fut soupçonné de tuberculose latente, On pratiqua un examen radioscopique des poumons qui ne révéla qu'un petit foyer cicatriciel du sommet gauche en rapport avec une bronchite ancienne. L'examen des crachats resta négatif.

En juin 1928, les troubles digestifs s'intensifient, l'amaigrissement est plus accentué, la fièvre persiste avec les mêmes caractères, la pigmentation brune devient de plus en plus marquée.

Le foie se met alors à grossir ; le malade consulte à nouveau. Il n'y a pas d'ictère, mais l'urine renferme de l'urobiline.

Le Bordet-Wassermann est négatif. Cette hépatomégalie, devant l'absence de tout signe de syphilis, est traitée par le calomel, qui l'améliore momentanément.

En juillet 1928, l'hépatomégalie a rétrogradé en même temps que les troubles digestifs et la fièvre. Août et septembre se passent très bien ; à peine existe-t-il quelques troubles digestifs très légers. Le malade part douze jours à la campagne et en revient sans aucun trouble.

En octobre 1928, il consulte à nouveau. Tous les troubles ont réapparu.

La fièvre est à 38° tous les jours, avec un accès à la fin de la journée qui sera interprété ultérieurement en faveur d'un abcès bilio-septique.

Les troubles digestifs, l'asthénie, l'amaigrissement s'accroissent.

Le malade présente à plusieurs reprises un épistaxis de la narine droite.

3° A la fin du mois de novembre, brusquement le malade est pris d'un violent point de côté dans le flanc gauche, gênant la respiration.

M. D... va consulter à Saint-Louis, où l'on constate une nouvelle augmentation du volume du foie. Mais, la rate, jusque-là non perceptible, est hypertrophiée et très douloureuse.

4° Le malade entre alors à l'hôpital Cochin, le 7 décembre 1928. C'est là que se développa un ictère, sans crise douloureuse hépatique, accompagné de démanagements intolérables.

La température évoluait toujours par poussées vespérales à 39° qui ne survenaient plus que tous les deux ou trois jours ou tous les quatre jours.

Voici quels sont les renseignements cliniques qui nous ont été obligeamment transmis dans le service :

A l'examen, on se trouvait en présence d'un malade au teint subictérique ; ce qui frappait d'abord, c'était la teinte pigmentaire des téguments, la coloration d'un jaune sale, diffus du scrotum, du fourreau de la verge. A cette pigmentation diffuse s'ajoute un subictère des conjonctives et des urines foncées riches en urobiline et sels biliaires ; à ce syndrome pigmentaire s'ajoute une note biliaire.

Notons que, même en pleine période d'ictère, le malade n'a jamais présenté de pigments biliaires vrais dans ses urines.

On trouve à l'examen, d'abord et surtout, un gros foie ; l'hépatite est certaine, le foie déborde d'un travers de main le rebord costal, et le bord inférieur dépasse de trois travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

Ce foie, dont la limite supérieure est normale, est ferme, sans indurations particulières ; il ne paraît pas mobile ni douloureux ; il est frappé d'insuffisance, ainsi qu'en témoignent le subictère, l'urobiline abondante, les épistaxis, les troubles digestifs ; il s'accompagne d'une grosse rate dont la matité est celle d'un travers de main dans la région splénique ; le pôle est perceptible au toucher, il n'y a aucun signe d'hypertension portale.

L'examen complet reste négatif ; système nerveux, appareil cardio-vasculaire, poumons sont normaux ; on trouve seulement *deux ganglions épitrochléens nettement perceptibles*.

Divers examens ont alors été pratiqués :

Examens radiologiques, pratiqués à deux reprises, le 10 novembre 1928 et le 14 décembre 1928, montrent une hypertrophie manifeste du foie et de la rate, mais le poumon et l'estomac sont d'aspect normal.

La réaction de Bordet-Wassermann, pratiquée le 10 décembre 1919 et le 20 janvier 1920, est constamment négative.

L'examen des selles ne montre ni amibes ni kystes parasitaires.

L'examen des urines montre une réaction à l'urobiline importante, mais pas de pigments biliaires.

Glycémie : 1 gr. 06.

Numération globulaire :

Globules rouges	4.560.000
— blancs	17.000

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles	73 %
Grands mononucléaires	4 %
Moyens mononucléaires	10 %
Lymphocytes	4 %
Eosinophiles	6 %
Formes de transition	3 %

Résistance globulaire :

Hémolyse initiale	4,4 %
-------------------------	-------

Le diagnostic est hésitant. D'après le malade, on aurait porté celui de cirrhose pigmentaire syphilitique.

Cependant, on aurait fini par penser à une lithiasé du cholédoque et on conseilla au malade de se faire opérer.

5° Le malade quitte le service de l'hôpital Cochin le 31 janvier 1929, il est en période de rémission, foie et rate sont légèrement hypertrophiés; pas de température; il n'est plus ictérique et ne présente qu'une très légère pigmentation cutanée.

Trois jours avant son départ, on a commencé un traitement mercuriel, il reçoit tous les jours 1 gramme de Hg intraveineux. Il viendra se faire faire les injections à la consultation. Il semble que les injections soient très bien tolérées.

Ainsi, au cours de son séjour à l'hôpital Cochin, un traitement d'épreuve émétinien et un traitement d'épreuve au cyanure ont été faits. Il n'a remarqué aucune amélioration. Après son départ, l'état reste le même; l'état général s'affaiblit. Les *poussées de fièvre reparaissent* avec frissons vers 3 heures du matin, presque toutes les nuits. L'asthénie augmente. Il interrompt une fois de plus tout travail.

Vers le 10 mars, il ressent une crise douloureuse abdominale violente avec aggravation brusque de tous les symptômes. *Il entre à la maison Dubois le 5 avril 1929.*

a) L'examen à son entrée montre :

Un malade amaigri, asthénisé, ictérique. Il n'y a que peu de pigmentation des muqueuses, mais la peau a une teinte jaune-brun. Les doigts sont hippocratiques.

Le ventre est souple, sans circulation collatérale, sans ascite.

Le foie est gros et dur, son bord antérieur est tranchant, sa face antérieure régulière. Il n'est douloureux ni spontanément, ni à la palpation. Il mesure 19 cm. 1/2 sur la ligne mammelonnaire.

La rate est grosse, son bord inférieur est perceptible, on n'y décèle pas de douleur, elle mesure 10 centimètres sur 10 centimètres.

Poumons : respiration légèrement soufflante au sommet droit.

Rien au cœur.

La palpation montre une grenaille ganglionnaire un peu partout, prédominant dans l'aisselle gauche. Deux ganglions épithrochléens sont nettement perceptibles.

Les matières sont nettement décolorées; les urines foncées légèrement, avec réactions de Hay et de Gmelin positives, on y décèle de fortes proportions d'urobiline.

Traces d'albumine : 0.07 ;

b) Divers examens sont pratiqués.

Temps de coagulation : cinq minutes.

Temps de saignement : six minutes et demie.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Un examen fonctionnel, pratiqué le 7 avril 1929 avec ingestion de miel, à 5 heures du matin, donne les résultats suivants :

	5 heures, avant le miel	9 heures	11 heures
Coefficient de Maillard.	0,093	0,127	0,113
C. A. C.....	11,6 %	12,7 %	13,4 %
Glycolévosurie.....	0	+	0
Urobiline.....	Normale	Normale	++

Dosage d'urée sanguine le 10 avril 1929 : 0 gr. 31 par litre.

Indice de désamination le 10 avril 1929 : 0,27.

Indice biliaire plasmatique : 3,8.

Rose bengale : 3.

La bile duodénale est jaune clair. Après épreuve de Meltzer-Lyon on n'obtient qu'une bile faiblement colorée où l'on ne trouve aucun élément pathologique :

c) Le malade est gardé en observation pendant deux semaines, jusqu'au 22 avril.

Durant son séjour, la courbe de la température prise aux heures ordinaires matin et soir est assez irrégulière et oscille entre une maxima à 39°1 et une minima à 36°3. La température prise toutes les trois heures décrit un cycle fébrile assez régulier dont le maximum quotidien se trouve aux environs de 38° ou 39°, vers 7 heures du soir.

Pendant cette période, l'état général s'améliore, le poids passe de 46 kil. 800 à 48 kil 900. L'asthénie diminue, l'ictère pâlit légèrement.

Le malade signale que chaque fois qu'il a été mis au repos complet, il a noté des améliorations légères semblables. Néanmoins, comme l'amélioration a coïncidé avec une série de tubages duodénaux avec épreuve de Meltzer-Lyon, qui se sont accompagnés régulièrement d'une poussée fébrile suivie d'une période d'accalmie de la fièvre, on décide de pratiquer une cholécystostomie.

6° La cholécystostomie est pratiquée le 29 avril 1929 par le docteur Sauvé, sous anesthésie générale au protoxyde d'azote :

a) On constate qu'il n'existe aucun calcul dans le cholédoque ni dans la vésicule. Le ganglion situé près du col de la vésicule est légèrement gros.

On prélève stérilement deux pipettes de bile vésiculaire qui, ensemencée dans divers milieux (gélose, gélose au sang, milieu T, gélose Veillon, bouillon glucosé), restera stérile.

On prélève un fragment de foie pour examen histologique, on abouche la vésicule à la peau et l'on place un drain à demeure ;

b) Les suites opératoires sont simples.

Dès les premiers jours, la fistule donne environ 100 à 200 centicubes de bile jaune clair par jour.

La température continue à osciller entre 38° et 37°2.

Le subictère des téguments et des conjonctives semble avoir légèrement diminué, mais reste cependant encore très net.

Le 23 mai, le malade revient dans le service de médecine où il reste jusqu'à la fin du mois de juin.

A cette époque :

Hijmans Van den Bergh, direct.....	3,9
Indice biliaire plasmatique.....	4,8
Bilirubinurie	+++
Urobilinurie	++
Indice de désamination	0,27

L'ictère diminue.

La température ne semble pas avoir été influencée par le drainage chirurgical des voies biliaires ; elle oscille toujours entre 37°4 et 38°.

Les matières sont colorées en brun. L'appétit est bon.

Les urines sont claires.

Par la fistule s'écoule tantôt un liquide muqueux clair, tantôt une bile

jaune clair que l'on peut évaluer à 60 % de la bile totale environ, le reste s'écoulant dans le duodénum comme l'a montré un tubage duodénal.

Le foie mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Le malade part à la campagne le 25 juin 1929.

Evolution. — Ce malade a été suivi régulièrement. Il semble que son état, maintenu stationnaire quelque temps, continue à s'aggraver. La cirrhose fébrile évolue.

Le 27 juillet, après un séjour à la campagne, il avait engraisé de 1 kilogramme, n'avait plus de fièvre ; son appétit était excellent. L'ictère était très léger, mais la pigmentation des mains et des organes génitaux avait notablement augmenté, si bien que le malade avait pris l'aspect d'un mulâtre. Les selles étaient très colorées.

Le foie mesurait 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate mesurait 10 centimètres, grand axe vertical, 9 centimètres, ligne Chauffard.

Le ventre était un peu météorisé, mais sans ascite.

La fistule donnait toujours une bile très claire qui était plus jaune la nuit.

Le 5 octobre, après un séjour prolongé à Paris, il avait de nouveau maigri ; la fatigue, l'ictère s'étaient accentués.

De plus, étaient survenus à plusieurs reprises des épistaxis abondants.

Le foie avait de nouveau augmenté de volume, dépassant les 18 centimètres qu'il mesurait à son entrée dans le service.

A cette période, divers examens ont été pratiqués (10 octobre 1919) :

I. B. P.....	6,95
Rose bengale	5,38
Hijmans Van den Bergh dans le sérum :	
Réaction prompte diphasique en milligrammes.	9,2
— — — en unités	12,10
Jendrassik	13

Weltmann et Jost, en milligrammes pour 100 :

Bilirubine totale	7,8
— dissimulée	2,1
Pour 100 adsorptions.....	75 %

EXAMEN HISTOLOGIQUE (BIOPSIE)

La capsule de Glisson est légèrement épaissie, et dans la région immédiatement sous-capsulaire, la sclérose parenchymateuse est particulièrement accentuée et réalise les aspects de sclérose interinsulaire évoluant vers l'annulation.

Dans la profondeur, les espaces de Kiernan sont hypertrophiques. Les vaisseaux et les canaux biliaires ont une structure normale : leur intégrité est absolue. L'infiltration mononucléée des mailles conjonctives est modérée.

Des espaces portes scléreux et légèrement enflammés partent les fibrilles de réticulose hyperplasiées, dont les modifications sont particulièrement nettes sur les coupes imprégnées à l'argent selon la méthode de Bielschowsky.

L'élément caractéristique de cette hépatite est l'importance des dégénérescences cellulaires en foyers où la réaction lymphoconjonctive avec parfois des *polynucléaires* réalise de *volumineux amas inflammatoires*.

Un ilot lymphoconjonctif est particulièrement volumineux, développé au contact de deux espaces portes qu'il réunit. Il occupe ainsi une vaste zone lobulaire. De chaque côté, on observe, à sa périphérie, les éléments de deux espaces portes dont tous les éléments sont absolument normaux. Ce n'est pas aux dépens de ces éléments glissonniens que s'est développée l'inflammation, c'est dans le parenchyme hépatique lui-même, qui est détruit en cet endroit et n'est plus représenté que par des néocanalicules biliaires assez rares.

D'autres amas inflammatoires existent, soit en bordure d'espaces portes, soit dans les zones lobulaires centrales. On y observe les divers éléments des hépatites subaiguës, ictérigènes, dégénérescence cellulaire particulière, congestion, capillaire, réaction, diapédétique, ictère. C'est surtout dans les régions centro-lobulaires qu'on observe les lésions les plus typiques.

Les cellules sont fréquemment frappées de pycnose. Souvent aussi le noyau, un peu irrégulier, est vert, imprégné de bile. Le protoplasma est clair, grenu à grains très fins; ses contours sont flous, mal déterminés. On y observe surtout de fines particules biliaires rondes. Sur les préparations mitochondriales les cellules altérées ont un aspect bien voisin de celui qu'on rencontre dans l'atrophie jaune aiguë. Les cellules sont clarifiées. Autour du noyau plus ou moins pycnotique rayonnent de rares mitochondries atrophiques pâles, séparées et refoulées par des lacunes claires, parfois même la mitochondriolyse est complète. Il n'y a pas de lacs biliaires aussi accentués que dans les ictères par obstruction cholédocienne.

Dans les capillaires, on observe de *volumineuses cellules de Kupffer*. Parfois, elles contiennent des grains verts de pigment biliaire, parfois de pigment ocre. En outre, l'infiltration inflammatoire intertrabéculaire montre une quantité égale de mononucléaires et de polynucléaires.

Toutes ces lésions sont parcourues d'un réseau homogène de réticulose importante qui par ses pointes d'extension réunit les lésions voisines.

En dehors de ces foyers lésionnels, le parenchyme hépatique montre, de place en place, des images de dégénérescence; cellules sombres et cellules claires côtoient des cellules binucléées ou manifestement hyperplasiques. Les préparations fixées au liquide de Tupa et colorées par la méthode de Regaud montrent avec plus de finesse tous les détails des altérations cellulaires. Les lésions sont unicellulaires, disséminées, elles consistent en dégénérescences homogènes atrophiques avec pycnose du noyau, en atrophie cellulaire complète, en chondriolyse soit complète, soit au contraire partielle.

En résumé, ici encore la clinique est celle du syndrome décrit par Hanot : hépatite hypertrophique fébrile avec ictère. L'importance de l'hypersplénomégalie mérite d'être soulignée. Ce sont des manifestations spléniques qui ont marqué le début de l'évolution morbide, et depuis, le volume de la rate est demeuré beaucoup plus grand qu'au cours d'une cirrhose commune. Il s'agit vraiment d'une maladie spléno-hépatique.

Chez ce malade, nous avons eu la preuve de l'asepticité biliaire parfaite, de l'absence de tout signe cytologique d'angiocholite par les examens pratiqués sur la bile vésiculaire.

Dès le début, les moyens d'exploration fonctionnelle du foie ont permis

de démontrer l'insuffisance hépatique : élévation du C. A. C. et de l'indice de clivage aminé, glycolévulosurie alimentaire, urobilinurie. Nous ne parlons pas, intentionnellement, des signes fournis par l'exploration pigmentaire et chromagogue que peut troubler l'état de perméabilité biliaire.

Anatomiquement, il s'agit encore dans ce cas d'une hépatite infectieuse, dont nous ignorons la nature. Mais la cirrhose est en voie d'installation ; on en peut voir tous les éléments en puissance de développement. Le temps ne peut manquer d'apporter sa contribution indispensable à la modification pathologique de structure de foie, puisque le malade que nous suivons n'est pas guéri et que l'affection poursuit sa marche progressive.

C. — *Hépatites au cours des septicémies.*

OBSERVATION XIII (résumée)

*Endocardite maligne lente; altérations viscérales multiples.
Hépatite chronique hypertrophique nodulaire. Autopsie.*

(Observation publiée avec MM. L. Boidin et L. Rouquès, *in Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 1931.)

M. M..., âgé de trente ans, souffre, depuis juillet 1925, de fatigue, d'oppression. On constate alors une aortite et une splénomégalie. Il entre à l'hôpital Tenon le 24 novembre 1925. Il est amaigri, sa température est subfébrile. Il existe un double souffle aortique.

Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt ; la rate est très volumineuse, atteignant la crête iliaque, lisse, douloureuse.

Examen de sang. — B.-W. positif (le malade a eu un chancre en 1922). Résistance globulaire normale. Anémie modérée sans leucocytose avec mononucléose discrète. Plusieurs hémocultures aérobies et anaérobies négatives.

Pendant son séjour à l'hôpital, le malade présente, à plusieurs reprises, un syndrome infectieux discret avec température peu élevée : le premier jour, épistaxis, tuméfaction douloureuse de la rate ; le deuxième jour, herpès de la verge et douleurs articulaires ; le troisième ou quatrième jour, tout disparaît.

Le 20 avril 1925 apparaît un souffle mitral. Le 25 avril, la température monte à 40°, en même temps qu'apparaissent tous les signes d'un infarctus pulmonaire infecté.

Le malade meurt le 27 avril 1925, après 10 mois de maladie.

A l'autopsie : le foie pèse 2870 grammes ; il est nettement nodulaire, mais peu scléreux. La rate pèse 1170 grammes et ne présente pas d'infarctus. Au poumon droit, infarctus suppuré du sommet.

L'examen histologique montre des altérations rénales avec tuméfaction des cellules de la capsule de Bowman et glomérulo-néphrite modérée. La rate est le siège d'une réaction endothéliale et myéloïde considérable. Le poumon est le siège d'une hépatisation grise.

Le foie présente des travées d'atrophie trabéculaire réunissant les zones cen-

trolobulaires au niveau desquelles la réticulose est très développée. Tout le parenchyme intermédiaire dessine des nodules hyperplasiques centrés par les espaces portes. Les cellules de Kuppfer sont uniformément augmentées de volume.

Cette observation d'endocardite septique lente nous montre la participation torpide des parenchymes splénique, rénal, hépatique, au processus morbide. Au niveau du foie, les altérations ont pris le type de l'hépatite chronique hyperplasique. Il n'y a pas de cicatrices véritables, pas de cirrhose annulaire; mais l'hyperplasie nodulaire paraportale est très accentuée.

OBSERVATION XIV

Ictère grave toxique par le tétrachloréthane chez une ouvrière perlière. Atrophie subaiguë et hypertrophie nodulaire périportale. Autopsie.

(Observation publiée en collaboration avec MM. L. Boidin et L. Rouquès, in *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, n° 25, 21 juillet 1930, p. 1305.)

Il s'agit d'une jeune fille de vingt-trois ans qui fut amenée à l'hôpital Tenon, le 15 janvier 1930, en plein coma. On constatait chez elle deux symptômes dominants : un ictère jaune franc, intense, réparti à peu près uniformément sur tout le corps et un exanthème fait de vésico-pustules et d'éléments nouveaux. Les vésico-pustules, au nombre d'une centaine environ, étaient disséminées irrégulièrement sur la face, la nuque, le thorax, les bras et la racine des cuisses ; nulle part, elles ne confluaient ; il y avait quelques vésicules desséchées sur les lèvres ; nous n'en avons remarqué ni dans la cavité buccale, ni au niveau de la vulve. Les vésico-pustules ne dépassaient guère 2 à 3 millimètres de diamètre ; les unes reposaient sur une peau d'aspect normal, d'autres plus nombreuses étaient cerclées par un très mince liséré purpurique, leur contenu était franchement purulent et quelques-unes étaient manifestement ombiliquées ; à la palpation, elles donnaient une certaine sensation de tension, mais ce n'était pas celle de perle de verre enchâssée dans le derme des pustules varioliques. A la face interne des deux jambes, on remarquait deux gros placards d'érythème nouveaux, à peu près symétriques et mesurant cinq travers de doigt sur trois.

Le reste de l'examen ne montrait pas de symptômes importants ; la température était normale, la langue rôtie, les bruits du cœur assourdis et rapides, le rythme respiratoire accéléré, les poumons encombrés de râles. L'abdomen était plat, sans ascite appréciable et sans circulation collatérale ; le foie n'était pas palpable et sa matité semblait diminuée ; la rate ne paraissait pas augmentée de volume. Les pupilles étaient égales et réagissaient bien à la lumière, les réflexes tendineux existaient tous.

On inocula le contenu d'une vésico-pustule à la cornée d'un lapin qui ne présenta, par la suite, aucune kératide. Une hémoculture repiquée sur les divers milieux usuels et en gélose Veillon ne donna qu'un staphylocoque doré en

culture pure, mais peu abondante. On injecta quelques centicubes de sang sous la peau de l'abdomen d'un cobaye, sans déterminer chez lui de réaction appréciable.

Une heure après son entrée, la malade mourut sans que l'on ait pu recueillir d'urines ou de matières.

Nous avons pu reconstituer l'histoire clinique en interrogeant la famille de la malade : elle avait toujours été assez délicate ; mais on ne retrouve dans ses antécédents, comme épisode pathologique important, qu'une crise appendiculaire, en 1914, qui régressa sans intervention. La malade travaillait depuis quatre ou cinq mois dans une fabrique de perles artificielles où elle s'occupait du trempage des perles dans une solution d'écailles d'ablettes à base de tétrachloréthane. Peu après son entrée à l'usine, elle commença à présenter des vomissements, des maux de tête, des sueurs froides et quelques sensations vertigineuses. Vers le 15 décembre 1929, ces troubles s'accrochèrent ; elle perdit l'appétit, eut un état nauséux et commença à jaunir. Elle continua cependant à travailler pendant huit jours environ après le début de l'ictère. Le 21 décembre, se sentant plus fatiguée, elle interrompit son travail et s'alita. Jusqu'au 14 janvier, son état resta sans changement ; elle avait un ictère franc, ses selles étaient presque complètement décolorées et ses urines foncées. Elle ressentait quelques douleurs mal localisées dans les membres, sans céphalée ; elle vomissait souvent, mais parvenait cependant à s'alimenter. A plusieurs reprises, elle moucha un peu de sang, elle aurait même eu quelques crachats et quelques vomissements légèrement teintés de sang ; par contre, ses règles, qui survinrent vers le 10 janvier, ne furent pas plus abondantes qu'habituellement et durèrent moins longtemps. Pendant toute cette période, sa température, prise régulièrement, resta normale.

Le 14 janvier 1930, son état s'aggrava d'un seul coup ; vers 5 heures du soir, elle se plaignit de malaise, d'angoisse et demanda à être conduite à l'hôpital ; à 8 heures, elle commença à divaguer, à s'agiter et mordit même sa sœur en se débattant ; après minuit, elle tomba dans un coma complet. Elle transpirait abondamment, mais sa température restait à 37°. Le 15 au matin, sa famille remarqua pour la première fois les vésico-pustules et les éléments nouveaux. Dans l'après-midi, on la transporta à l'hôpital où elle mourut vingt-quatre heures après le début de cette brusque aggravation.

Autopsie. — A l'ouverture de la cavité abdominale, on ne constate pas d'ascite ; le foie frappe immédiatement par sa petitesse, il ne pèse que 635 grammes ; sa surface est d'un rouge terne, irrégulière, légèrement grenue ; à la coupe, la consistance est très nettement augmentée ; les surfaces de section sont lisses, d'une coloration rouge sombre, sur laquelle tranchent de petits nodules arrondis, gros comme une tête d'épingle et d'un jaune d'or très particulier ; isolés ou groupés par quatre ou cinq, ces nodules sont répartis irrégulièrement, mais sont plus abondants dans la profondeur qu'à la périphérie. La vésicule est normale et contient une bile pâle, peu abondante.

La rate, macroscopiquement normale, pèse 100 grammes.

L'estomac est extérieurement normal, mais on remarque quelques hémorragies superficielles sur la muqueuse. L'intestin est normal ; le cæcum et l'appendice sont anormalement adhérents, mais sans trace de processus inflammatoire récent. Quelques ecchymoses sont notées sur le péritoine pariétal et dans le mésentère.

Le pancréas, de dimensions normales, est en voie de décomposition.

Les reins se décortiquent bien, ils sont légèrement congestionnés et leur corticale n'est pas diminuée (poids 130 grammes).

Hépatites et Cirrhoses.

Les capsules surrénales sont normales (8 et 9 grammes). Infiltration hémorragique de l'espace cellulaire péricapsulaire à gauche.

Lutérus et les annexes ne présentent rien de particulier.

Les poumons sont normaux, à peine congestionnés. *Le cœur* est normal ; il n'y a pas de végétations sur les valvules ou sur l'endocarde pariétal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

1° *Foie*. — Les lésions hépatiques ont été étudiées à l'aide de diverses préparations trichromiques et d'imprégnations argentiques de Bielschowsky. La capsule de Glisson est légèrement sclérosée et plissée.

Le tissu conjonctif des espaces portes et sus-hépatiques est normal ; les éléments qu'il entoure sont normaux. Toutes les lésions sont lobulaires. On y constate des lésions dégénératives d'âge et de signification différentes. Chaque variété a une *localisation remarquablement rigoureuse* et, dans chaque région lésionnelle, on est frappé de l'uniformité des altérations qui semblent s'être produites de façon diffuse : atrophie subaiguë ou précirrhotique dans la zone périportale, atrophie aiguë centrolobulaire, enfin îlots d'hyperplasie cellulaire dans la zone lobulaire moyenne.

a) *Lésions d'atrophie subaiguë périportale*. — Tout autour des espaces portes s'étale une vaste zone homogène dont l'aspect réalise assez bien celui de l'atrophie hépatique subaiguë ou précirrhotique. On y observe des fragments atrophisés de travées hépatiques, situés dans des logettes conjonctives trop larges. Tout le tissu interstitiel qui les sépare est constitué de fibres de réticuline hyperplasiées, dans les mailles desquelles sont disséminés des éléments cellulaires mononucléés et des capillaires turgescents ;

b) *Atrophie aiguë centrolobulaire*. — Autour des veines centrolobulaires, il n'existe plus une seule cellule hépatique ; la veine est entourée d'un épais manchon de globules rouges dont les éléments reposent sur des fibrilles de réticuline non hyperplasiées, seulement décelables aux préparations par la méthode de Bielschowsky ;

c) *Îlots d'hyperplasie cellulaire*. — Ils correspondent aux grains jaunes visibles macroscopiquement sur la coupe. Certains lobules n'en possèdent pas. Lorsqu'un lobule contient un îlot hyperplasique, celui-ci est rigoureusement localisé à la zone lobulaire moyenne et le plus souvent entouré de lésions d'atrophie subaiguë. Les cellules hépatiques y sont en hyperplasie, volumineuses, sans organisation trabéculaire, parfois, aussi, frappées de dégénérescence graisseuse. Ces éléments ont une réticuline normale ; mais, à leur périphérie immédiate, ils semblent refouler et tasser les fibres de réticuline voisines, qui leur constituent comme une capsule.

Partout les cellules de Kupffer sont turgescentes. Nous n'avons pu déceler aucun micro-organisme en n'importe quel point du parenchyme.

2° *Les lésions cutanées*. — Nous avons examiné les vésico-pustules dermiques dont un élément a été étudié en série et en a montré la nature inflammatoire. L'épithélium malpighien, hyperacanthosique, s'ulcère et disparaît au centre de la lésion. Le derme immédiatement sous-jacent présente des aspects inflammatoires de deux ordres : une infiltration polynucléaire centrale, qui fait irruption au dehors par l'ulcération épidermique, et une réaction périphérique histiocyttaire et endothéliale intense. Ainsi ces lésions cutanées reproduisent fidèlement la structure des manifestations cutanées de la maladie d'Osler,

3° L'examen des autres organes nous a montré des aspects assez banaux.

La rate et les reins sont congestionnés, le pancréas scléreux. On note des dilata-tions capillaires et des suffusions hémorragiques du tube digestif. Une capsule surrénale présente une petite lésion inflammatoire nodulaire à cellules rondes.

EXAMEN TOXICOLOGIQUE

La recherche des dérivés chlorés dans le foie, faite dans le laboratoire de M. Kohn-Abrest, a été complètement négative. Ce résultat était à prévoir en raison de la volatilité du tétrachloréthane et du laps de temps qui s'était écoulé entre le moment où la malade avait cessé de travailler et son décès.

L'origine toxique de cet ictère grave paraît indiscutable : la malade travaillait depuis plusieurs mois dans une usine de perles artificielles où elle utilisait un vernis à base de tétrachloréthane.

L'enquête que nous avons faite dans l'atelier où travaillait cette jeune fille nous a montré qu'il n'était ventilé que par le haut, alors que la ventilation aurait dû s'effectuer par le bas, puisque les vapeurs de tétrachloréthane sont plus denses que l'air.

L'exanthème que la malade a présenté dans son dernier jour constitue un symptôme un peu insolite; nous ne l'avons retrouvé dans aucune des observations que nous avons dépouillées et les manifestations cutanées semblent exceptionnelles au cours de cette intoxication ; en dehors des éléments purpuriques, nous n'avons vu signaler que des plaques érythémateuses avec prurit (Fiessinger et Wolff), bien différentes des vésico-pustules et des éléments noueux de notre malade. D'ailleurs, cet exanthème évoque bien plus l'idée d'un processus surajouté que d'une intoxication, et l'examen histologique montre des lésions manifestement inflammatoires. Remarquons que des vésico-pustules analogues ont été signalées dans certaines staphylococcémies.

Si nous voulons tenter une interprétation chronologique des lésions observées, il faut opposer deux processus :

1° Dans la région périportale, nous retrouvons tous les éléments des cirrhoses (atrophie cellulaire, réaction de réticulose et îlots lympho-conjonctifs précirrhotiques, îlots d'hyperplasie cellulaire) ; mais le caractère particulier de l'ensemble de ces lésions, c'est leur uniformité, leur allure subaiguë. Ce n'est pas à proprement parler une cirrhose aiguë comme Lephne, Villaret et Justin-Besançon les ont appelées ; c'est un processus intermédiaire entre la cirrhose (processus lent, parcellaire, progressif) et l'atrophie aiguë hépatique (processus brutal, purement dégénératif).

2° Les lésions d'atrophie aiguë (au stade rouge), ainsi que la dégénérescence graisseuse des îlots hyperplasiques, extériorisent une action plus récente, plus brutale du toxique. Il semble difficile de les interpréter comme la conséquence de la septicémie toute terminale.

OBSERVATION XV

Hépatite subaiguë ictérique alcoolique. Autopsie.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le docteur J. Milhit.)

M. Der... (Louis), âgé de soixante-cinq ans, entre à l'hôpital Tenon, le 29 avril 1930.

Il s'agit d'un alcoolique invétéré qui, à l'en croire, n'a jamais été malade. Cependant, si l'on essaye de lui faire préciser ses antécédents, on apprend qu'il souffre depuis longtemps de digestions pénibles, qu'il a fréquemment un peu de subictère conjonctival. Depuis trois ans environ, il a maigri considérablement. Enfin tous les signes de la grande imprégnation éthylique existent (tremblement, varicosités, pituites, anorexie).

En dehors de ces troubles, auxquels il n'a pas prêté grande attention, notre malade n'a présenté aucun épisode pathologique marquant ; il ne se souvient pas d'avoir interrompu son travail un seul jour depuis longtemps ; huit jours avant son entrée à l'hôpital, il exerçait encore son métier de manœuvre.

Il raconte qu'il a été pris brusquement, à cette époque, d'une douleur abdominale, en barre, très violente. En même temps, son ventre s'est légèrement ballonné ; il a ressenti une lassitude générale extrême. Depuis ce temps, il signale, en outre, une inappétence complète, une constipation opiniâtre.

L'examen nous montre un patient, très maigre, au facies terreux, en pleine torpeur. La langue est rôtie.

Il existe un *ictère très net*. Les conjonctives sont jaune franc, la peau est légèrement jaune.

L'abdomen est météorisé, douloureux. Il n'y a ni ascite ni circulation collatérale. Le foie dépasse légèrement le rebord costal ; il est sensible à la palpation. La rate est palpable et percutable.

Les urines sont rouges, troubles, rares ; c'est à peine si, en vingt-quatre heures, on en peut recueillir 80 centicubes. On peut y déceler des pigments, des sels biliaires et des quantités notables d'urobiline.

L'urée sanguine est de 0,35 par litre. Il n'y a pas d'hémorragie, le temps de saignement est normal ; mais le signe du lacet est positif. Les bruits du cœur sont mal frappés. La température est basse. Aux poumons, rien d'anormal.

L'évolution se précipite sous nos yeux. Le coma s'installe au bout de quelques jours et la mort survient le 8 mai 1930.

A l'autopsie, il n'y a pas d'ascite.

La rate est légèrement augmentée de volume, un peu congestionnée. Elle ne semble pas scléreuse à la coupe.

Le foie est rouge, congestionné, de volume à peu près normal. La capsule de Glisson est nettement épaissie. La surface externe du foie et la surface de section sont à peine nodulaires. On y note de fines zones rouges séparées par des traînées grises.

Histologiquement, le tissu scléreux est très important et, cependant, on ne peut dire qu'il s'agisse là d'une cirrhose absolument typique.

La sclérose est surtout périportale. Les espaces de Kiernan sont très volu-

mineux et contiennent d'importants fragments trabéculaires atrophés. De là, la réticulose irradie irrégulièrement dans toutes les directions en des pointes d'expansion multiples et désordonnées. De ces pointes partent des fibrilles de réticulose qui, par place, dessinent une sclérose péricellulaire dense.

Les travées scléreuses englobent parfois une veine centrolobulaire ; en d'autres endroits, on distingue plusieurs centrolobules et même parfois quelques espaces portes relativement indemnes de sclérose.

Malgré l'irrégularité et le polymorphisme des travées scléreuses et de leurs expansions, on repère facilement les vestiges de la structure hépatique normale. La raison semble en être dans l'absence complète de toute hypertrophie parenchymateuse. En effet, il n'y a pas ici de ces nodules de cellules hypertrophiques qui refoulent le tissu scléreux et annulent la cirrhose. Bien au contraire, la réticulose s'infiltré entre les cellules et segmente les travées. Dans l'ensemble, la réticulose est plus intense que la sclérose.

On observe, en bordure de la sclérose, les altérations cytologiques habituelles. Mais ce qui domine, c'est une atrophie aiguë centrolobulaire en tous points semblable à ce qu'on observe dans les ictères graves infectieux. Dans ces régions récemment touchées, la réticulose dessine un réseau bien apparent dans les mailles duquel sont disséminés divers types d'altérations cellulaires.

Certaines cellules sont clarifiées, à contours flous, et leur protoplasma finement grenu rappelle les altérations observées dans les ictères infectieux, bénins ou graves. Tout à côté, les cellules voisines semblent être parvenues à un stade lésionnel plus avancé. Elles sont atrophiques, plus foncées et leur protoplasma est foncé, tassé autour du noyau pycnotique. Enfin, certains éléments dégénératifs sont plus ou moins surchargés de graisse, soit sous forme d'une ou deux vacuoles fines, soit sous l'aspect de la volumineuse cellule vacuolaire.

Tout autour de ces cellules, la congestion inflammatoire est intense ; le tissu est infiltré d'une nappe de globules rouges parsemée de quelques polynucléaires et de quelques cellules de Kupffer.

Enfin, soit dans les cellules clarifiées et en dégénérescence « ictérique », soit dans les cellules de Kupffer, on distingue de fines particules biliaires.

L'intérêt de ce cas réside dans le contraste qu'il donne dans son aspect avec les cirrhoses alcooliques habituelles. Il s'agit d'une hépatite alcoolique subaiguë scléreuse, terminée brutalement par un accident plus aigu ; ni cliniquement ni anatomiquement, il n'y a de cirrhose.

Cliniquement, le foie est gros et dur ; mais il n'y a pas d'hypertension portale et les accidents révélateurs sont ceux d'une atrophie jaune aiguë du foie.

Anatomiquement, la sclérose et la réticulose réalisent ce que certains auteurs appelleraient une « cirrhose aiguë » ou une cirrhose péricellulaire pure. Il s'agit plutôt d'une atrophie hépatique chronique d'origine alcoolique et compliquée de l'atrophie aiguë centrolobulaire ictérogène la plus typique. De la cirrhose, ce foie ne présente ni l'hypertrophie compensatrice, ni la modification structurale, ni l'évolution torpide.

OBSERVATION XVI

Foie gras induré des buveurs, Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le docteur J. Milhit.)

M. Mont..., âgé de cinquante-sept ans, maréchal-ferrant, est entré, par erreur, dans un service de médecine de l'hôpital Tenon, le 4 juin 1930.

Il se plaint, en effet, d'une douleur nettement limitée un peu au-dessus de l'ombilic. Elle a débuté violemment, deux mois avant son entrée à l'hôpital, à l'occasion d'un effort, alors que notre malade travaillait à sa forge, et s'est accompagnée d'un vomissement. Dès l'abord, l'examen décèle une petite hernie de la ligne blanche, de la grosseur d'un œuf. Le malade est donc passé en chirurgie.

Il s'agit par ailleurs d'un buveur de vin. Le malade déclare consommer par jour plus de deux litres de vin rouge. La palpation décèle un foie dur et gros dont la limite inférieure dépasse de trois travers de doigt le bord inférieur des fausses côtes. Rate normale.

Au cours de l'opération on prélève, en vue d'un examen histologique, un petit fragment de foie sur la convexité près du bord antérieur. Les suites opératoires sont normales.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE LA BIOPSIE HÉPATIQUE

1° *La sclérose*, modérée, d'aspect ancien, est disposée en îlots.

Les espaces portes sont plus volumineux que normalement. Les veines, artères et canaux biliaires sont d'aspect normal. Le tissu collagène qui les entoure est constitué de faisceaux épais, massifs. Dans ses mailles, on observe une infiltration importante de cellules mononucléées, parfois réunies en amas, dans les espaces interstitiels agrandis. A la périphérie des espaces, on n'observe pas à proprement parler d'îlot lymphoconjonctif, mais une nappe grêle, homogène de cellules histocytaires manifestement dérivées des cellules de Kupffer, comme le montrent de nombreuses transitions. Le tissu collagène dessine en certains endroits des pointes d'extension fibreuse qui se dirigent soit vers un autre espace porte, soit à travers le lobule.

L'atmosphère conjonctive des veines centrolobulaires est presque normale.

Dans le reste des lobules, la réticulose diffuse est assez importante ; mais surtout en certains points quelques îlots scléreux, quelques faisceaux de fibres collagènes disposés au hasard, donnent à l'ensemble du tissu conjonctif un aspect irrégulier, cahotique.

2° Les cellules hépatiques sont, pour la grande majorité, d'aspect normal : le noyau est finement dessiné ; les mitochondries, souvent arrondies, semblent normales.

On observe d'assez nombreuses figures de *dégénérescence homogène atrophique*, avec pycnose du noyau, qui correspondent, sur les préparations mitochondriales, à des cellules étoilées atrophiques ou bourrées de grosses granulations sidérophiles, ou bien au protoplasma légèrement sombre, homogène avec mitochondriolyse. Ces dégénérescences atrophiques ne sont pas disséminées, mais le plus souvent groupées en plages, soit en bordure d'un espace porte, mais plus souvent encore au niveau des pointes d'extension scléreuse ou des

flots scléreux isolés *et exclusivement* là, en rapport intime avec les faisceaux collagènes néoformés.

Il existe aussi des aspects de cellules avec *surcharge graisseuse*, vacuolaires, disposées sans topographie très élective. Les cellules, surchargées de graisse, ont un noyau normal ; leurs mitochondries, disposées à la périphérie, semblent intactes. Il est à remarquer que jamais cet aspect ne concorde au même endroit avec le développement anormal de collagène.

Il y a peu de cellules hypertrophiques. On peut déceler, en de rares endroits, l'agglomération de quelques cellules hépatiques, gonflées, en « clarification », avec un noyau déjà pycnotique et des vides entre les mitochondries.

Les cellules de Kupffer sont particulièrement volumineuses dans les régions en voie de sclérose.

Cette observation, si banale, nous a paru intéressante à étudier cytologiquement afin de la comparer avec les autres variétés d'hépatite éthylique.

Cliniquement, c'est le gros foie des buveurs. Ce n'est pas encore, ce ne sera peut-être jamais la cirrhose.

Histologiquement, elle nous montre les altérations d'hépatite éthylique les plus fréquentes, les plus banales. Pour Rössle, il s'agirait d'un processus tout différent du processus cirrhotique, caractérisé par la surcharge graisseuse, la réticulose, et auquel il manquerait la perte de parenchyme, l'hyperplasie réactionnelle.

Notre observation personnelle montre cependant qu'à l'intensité près, il n'y a pas de différence fondamentale entre ce processus et le processus cirrhotique. On retrouve ici les mêmes lésions, mais minimales parcellaires.

OBSERVATION XVII

Hépatite chronique alcoolique, cirrhose au début.

Sclérose au stade interinsulaire. Biopsie.

(Observation recueillie dans la collection personnelle de mon maître, M. le docteur Noël Fiessinger.)

Il s'agit d'un malade dont nous ne possédons qu'une observation rudimentaire. L'intérêt de ce cas réside dans le fait qu'il nous donne une biopsie de tissu hépatique prélevée à un stade précoce de l'évolution d'une cirrhose.

Cet homme, âgé de cinquante-quatre ans, entre dans le service de M. le professeur Lecène à la suite d'une hématoméso importante, en juin 1926. Cet accident n'était d'ailleurs pas le premier en date et déjà, plusieurs mois auparavant, il avait, trois fois, vomé du sang rouge.

Dans les antécédents, on ne note ni tuberculose ni syphilis. Il n'y a jamais eu de douleurs gastriques. Par contre, *l'alcoolisme est reconnu*.

Il n'y a pas d'ascite, à peine une légère circulation collatérale. Le foie est palpable sous les fausses côtes.

Dans le doute, le professeur Lecène pratique une laparotomie exploratrice. L'estomac est normal ; le foie est légèrement clouté, on en prélève un fragment.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La pièce prélevée assez largement au niveau de la convexité du foie permet de se rendre compte et des altérations sous-capsulaires et, aussi, des altérations du parenchyme situé plus profondément. Malheureusement, il n'a pas été fait de coloration mitochondriale.

La capsule est fortement épaissie. Le tissu conjonctif en est constitué manifestement par des fibres de réticuline, hyperplasiques après fonte cellulaire. A la face profonde de la capsule de Glisson, la réticulose irradie irrégulièrement dans le parenchyme, englobant certains îlots de cellules clarifiées et en voie de dégénérescence homogène atrophique. La capsule dessine des vallonements sur la forme du parenchyme sous-jacent :

1° *La sclérose*, sa topographie, son importance permettent de situer exactement la place de ce cas dans l'échelle du processus cirrhotique. Elle en est au stade interinsulaire.

Les espaces portes sont presque tous fortement scléreux. Non que le collagène y soit plus dense que normalement ; mais l'atmosphère conjonctive qui entoure les conduits est déjà considérablement élargie. Les fibres de réticulose encore un peu grêles et tortueuses entourent de leur feutrage des débris cellulaires, des cellules mononucléées encore volumineuses. Elles irradient d'une façon diffuse dans le parenchyme avoisinant, mais surtout poussent des pointes d'extension scléreuse, taptôt grêles, tantôt au contraire très volumineuses, qui vont rejoindre d'autres foyers scléreux : soit espaces portes également lésés, soit veines sus-hépatiques qui disparaissent dans la sclérose. Ici encore, les faisceaux collagènes contiennent parfois des débris abondants de cellules hépatiques en homogénéisation atrophique, toujours des cellules rondes abondantes. A l'inverse, il existe quelques rares espaces portes absolument indemnes.

Les veines sus-hépatiques, lorsqu'elles ne se trouvent pas sur le trajet d'une travée scléreuse, sont peu scléreuses.

La réticulose diffuse des lobules est ici tout particulièrement intense.

Ainsi le tissu hépatique est déjà parcouru de longues travées fibreuses, rares encore, segmentant de volumineuses aires parenchymateuses. Il s'agit d'une sclérose au stade interinsulaire, tendant vers l'annulation de la cirrhose constituée.

2° *Le parenchyme hépatique* offre à considérer des aspects des plus instructifs.

Les cellules hépatiques sont atteintes de lésions maxima électivement à l'intérieur et en bordure de la sclérose. A ce niveau, la réticulose n'y enserre plus que des cellules *clarifiées ou homogénéisées*, presque toujours pycnotiques, toujours dissociées de leurs voisines. Parfois même, on peut saisir le début de l'inflammation chronique à l'extrême limite d'une pointe scléreuse : on voit alors les altérations cellulaires, déjà constituées, importantes, la turgescence des cellules de Kuppfer, l'infiltration des globules rouges dans les mailles épaissies, parfois désorganisées du réseau de réticuline.

Cependant la structure des plages cellulaires non scléreuses offre encore plus d'intérêt. On y retrouve groupées en plages importantes les deux types de cellules des hépatites chroniques évolutives : les claires sont rares ; ce que l'on voit surtout, ce sont, s'enfonçant en coin entre les aires sensiblement normales, des nappes de cellules foncées, déjà un peu atrophiques, séparées par des sinusoides dilatés. Ces nappes partent toujours de la périphérie d'un espace porte, déjà atteinte par ailleurs de sclérose envahissante. Elles s'en-

foncent en coin dans le foie et vont rejoindre par leur pointe soit la capsule, soit une cicatrice voisine.

Dans l'intervalle de ces plages, le tissu hépatique normal s'hypertrophie. Les cellules sont volumineuses, les capillaires sont écrasés. Ce tissu refoule le tissu scléreux, la capsule et les autres cellules. C'est ce qui contribue par endroit à donner au foie un aspect nodulaire. Cette action mécanique est évidente dans ce cas où l'on ne peut parler de rétraction d'un tissu scléreux, jeune, parfois à peine ébauché. Il en est de même profondément ; nous avons vu autour d'espaces portes sensiblement normaux, des aires volumineuses de cellules hypertrophiques, tassées les unes contre les autres, qui refoulaient soit une petite bande scléreuse, soit des cellules hépatiques légèrement atrophiques. Ces nodules hypertrophiques sont volontiers autour d'espaces portes indemnes. Ils réalisent en quelque sorte le lobule biliaire de Sabourin. Leur limite externe semble n'avoir aucun rapport particulier avec la veine centrolobulaire, tantôt englobée, tantôt refoulée.

En résumé, le principal intérêt de ces cas réside dans la parfaite correspondance entre les signes cliniques et les lésions histologiques.

Cliniquement, l'hépatite chronique est très ancienne, mais l'hypertension portale (circulation collatérale légère, hématomèse), est toute récente.

Anatomiquement, nous trouvons une *cirrhose toute jeune* avec, et la cicatrice de poussées antérieures (sclérose interinsulaire) et des modifications parenchymateuses récentes, actives, évolutives.

L'hypertrophie vicariante est ici manifestement la cause de la lobulation du tissu hépatique. Ce processus précède l'annulation de la sclérose et favorise probablement certaines localisations lésionnelles et la forme arrondie des cicatrices.

OBSERVATION XVIII

Hépatite chronique hypertrophique (cirrhose), alcoolique au début.
Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le docteur Milhit. 2 biopsies dues à l'obligeance de M. le docteur Gaudart d'Allaines.)

M. Gal... (Henri), tapissier, âgé de soixante-huit ans, ne se souvient pas avoir été malade jusqu'en 1916.

Pendant la guerre de 1914, il s'engage. En 1916, il contracte une pleurésie. En 1917, il fait une crise d'appendicite ; on l'opère à froid. En 1918, il est réformé à 30 % pour bronchite légère et mauvais état général.

En outre, pendant la guerre, pour une cause mal connue, il perd en peu de temps presque toutes ses dents. C'est depuis ce temps-là, dit-il, qu'il souffre de digestions pénibles, de crises diarrhéiques, et que son état général se met à décliner.

C'est de 1925 que datent les premiers accidents sérieux, révélateurs de l'affection actuelle.

Les vagues troubles digestifs d'autrefois s'aggravent alors rapidement. Les digestions, lentes, deviennent douloureuses ; notre malade ressent des *brûlures* au creux épigastrique qui surviennent dans l'heure qui suit les repas, durent une heure ou deux et ne sont calmées par aucun médicament. Il vomit rarement au cours de ces périodes douloureuses ; le plus souvent, c'est la nuit, assez loin des repas du soir, qu'il est pris de vomissements alimentaires ou acides. Jamais d'hémorragies, jamais de *moelena*.

Le sommeil est mauvais, entrecoupé de cauchemars terrifiants : tantôt notre homme voit des animaux, tantôt il tombe dans des précipices, tantôt encore c'est le rêve professionnel courant.

Ces troubles digestifs au fond si mal caractérisés, s'accompagnent d'une sensation de fatigue et de faiblesse générale étonnante. L'amaigrissement est progressif, l'inappétence persistante.

C'est ainsi que notre malade doit interrompre son travail en juin 1929. Il entre alors à l'hôpital Cochin, dans le service du professeur P. Delbet. Il y reste en observation six semaines. Un examen radiologique du tube digestif est négatif. On pratique un tubage gastrique. Le professeur Delbet refuse de l'opérer et veut le faire passer dans un service de médecine. Le malade refuse, sort de l'hôpital en août 1929 et va passer trois semaines au bord de la mer.

Au retour des vacances, il entre dans le service du professeur Lecène, à l'hôpital Saint-Louis, en observation. Le foie est alors très volumineux et dur. L'abdomen est ballonné, mais il n'y a ni ascite ni circulation collatérale. On pense à la possibilité d'une « cirrhose biliaire ». Laparotomie exploratrice par M. le docteur Gaudart d'Allaines. Les voies biliaires sont indemnes, la vésicule normale. On prélève, pour examen histologique, un fragment de tissu hépatique qui nous a été aimablement communiqué par M. le docteur Pavie.

Après une convalescence de quelques semaines, le malade rentre chez lui. Il n'est nullement amélioré, bien au contraire. Les douleurs sont plutôt plus pénibles. La faiblesse l'oblige à garder le lit : il aurait maigri de 7 kilos en l'espace de deux mois.

En avril 1930, il entre à l'hôpital Tenon dans le service de M. le docteur Roux-Berger. A la place de la cicatrice opératoire s'est produite une large évagination.

Opération par M. le docteur Gaudart d'Allaines. On en profite pour vérifier de nouveau l'intégrité des vois biliaires. Le foie est considérablement hypertrophié, très légèrement bosselé sans la moindre périhépatite. On prélève une seconde biopsie hépatique.

Les suites opératoires sont normales. Les troubles antérieurs persistent toujours. Le malade est passé dans le service de M. le docteur Milhit, pour examen médical, le 14 mai 1930. C'est alors que nous avons l'occasion de l'examiner complètement.

L'interrogatoire est difficile, la mémoire confuse du patient précise avec difficultés le développement torpide des phénomènes dont il souffre.

On ne relève aucun antécédent syphilitique. Le Wassermann est d'ailleurs négatif.

Le malade nie tout excès alcoolique. Cependant cette étiologie ne peut raisonnablement être éliminée, quelques signes d'imprégnation toxique plaident plutôt dans ce sens. En outre, il faut souligner que jamais, aux dires du patient, on n'aurait recommandé le moindre régime alimentaire ; il mange normalement et boit, dit-il, *un litre de vin par jour*, jamais d'apéritif.

EXAMEN CLINIQUE

Le foie est très gros et très dur, régulier. La limite supérieure en remonte assez haut. Le bord inférieur déborde de cinq travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire.

La rate est percutable. On en sent le bord inférieur dans les grandes inspirations.

L'abdomen est météorisé. Il n'y a ni ascite ni circulation collatérale.

Les urines sont claires. Les matières normalement colorées.

Cœur, poumons, système nerveux normaux. Il n'existe plus une dent sur le maxillaire supérieur. Quelques chicots tiennent encore sur le maxillaire inférieur.

Les examens complémentaires sont dans l'ensemble négatifs :

Urines : pas de pigments biliaires.

Pas d'urobiline.

La réaction de Haye ayant été trouvée une fois positive, nous avons fait doser les sels biliaires dans les urines de notre malade.

Toutes ces recherches ont été négatives :

1° Stalagmométrie classique : 110 gouttes, néant ;

2° Stalagmométrie en réaction acide selon Monnier : 120 gouttes, néant ;

3° Stalagmométrie selon Monnier, après précipitation par le sulfate d'ammoniaque : 111 gouttes, néant ;

4° Recherche à l'aide de la réaction de Petenkoff, selon Bariéty, après passage au noir selon Meillère : néant.

Bilirubinémie : normale.

Indice biliaire plasmatique : 3,8.

Réaction d'Hijmans van den Bergh : directe retardée,
0,88 milligramme %.

Weltmann et Jost : B T, 150 ;

BnA, 0,80 ;

% A, 55.

Rose Bengale : 2 (normal).

Epreuve du surmenage au miel : normale.

	1	2	3
Coefficient de Maillard.....	0,072	0,078	0,079
Coefficient ammoniacal corrigé en fonction du.....	6,3 %	7,3 %	7,9 %
Glucose	0	0	0

Indice de clivage : 0,27 (nettement anormal).

Notre malade demeure deux mois en traitement dans le service. On institue un régime sévère au point de vue des boissons. On nettoie la bouche avec soin de tout ce qui pourrait entretenir une suppuration chronique, bien qu'il ne semble pas y avoir d'inflammation dentaire notable. On pratique un peu d'opothérapie hépatique. Les douleurs gastriques semblent s'atténuer. Cependant, le malade se sent toujours très faible et il persiste toujours des troubles digestifs mal caractérisés. Il sort le 27 juin 1930.

Nous avons eu l'occasion de revoir récemment M. Gal... Son état ne s'est pas amélioré. Il a remarqué le soir un peu d'œdème des jambes. Il souffre toujours de troubles digestifs vagues. Le volume du foie n'a pas sensiblement varié. Il en est de même pour la rate.

Nous n'avons pu déceler d'ascite ni de circulation collatérale.

EXAMENS HISTOLOGIQUES DES BIOPSIES HÉPATIQUES

Les deux biopsies pratiquées à quelques mois de distance montraient les mêmes lésions.

1° La sclérose, si l'on n'envisage qu'elle, est très modérée et ne réalise que quelques îlots cicatriciels autour de quelques espaces portes. La capsule de Glisson est modérément épaissie, lisse et recouvre normalement le parenchyme hépatique. Dans les mailles des faisceaux conjonctifs portaux et capsulaires sont infiltrés des mononucléaires assez abondants.

Il ne s'agit pourtant pas uniquement d'une sclérose insulaire. Les lésions hépatiques sont beaucoup plus évoluées que ne semble l'indiquer seulement l'importance de la sclérose. Altérations d'inflammations nécrotiques et hypertrophie réactionnelle modelante permettent d'affirmer que la transformation cirrhotique de ce foie est déjà déclanchée, et que l'étape annulaire de la cirrhose ne saurait tarder à s'installer.

2° Les altérations cellulaires sont de deux types.

En bordure des espaces portes, cellules clarifiées, cellules foncées en mitochondriolyse s'observent en même temps que la dilatation capillaire et la réticulose. Il s'agit là, pour ainsi dire, de *lésions de fond*. Le processus périportal, lent, progressif, développe de plus en plus la sclérose. C'est lui qui, rejoignant déjà les lésions que nous allons décrire, relie les diverses altérations du foie et leur donne l'aspect d'un tout homogène.

Les lésions les plus graves sont de vastes plages d'*inflammation nécrotique subaiguë* qui segmentent le parenchyme, se rejoignent les unes les autres sans aucune solution de continuité. Elles atteignent fréquemment le centre des lobules, englobent les veines centrolobulaires dans leur destruction. Elles ne sont cependant pas localisées à cette région lobulaire. De là elles envoient des expansions aux autres lobules et aussi aux espaces portes, dont les pointes scléreuses les rejoignent. Elles montrent un bouleversement complet du parenchyme hépatique. De nombreux globules rouges infiltrent toute la zone lésée. C'est entre ces éléments sanguins que l'on distingue les épaves du tissu nécrosé. Les fibres de réticuline hyperplasiées sont dissociées plus ou moins. Les cellules de Kupffer, mobilisées, sont volumineuses. Les cellules hépatiques sont atteintes d'altérations particulières. Aux techniques courantes, la cellule est atrophiée, arrondie, à contours nets; son protoplasma est foncé; son noyau est pycnotique. Sur les préparations mitochondriales, nous avons pu suivre tous les stades de l'atrophie cellulaire. Alors que les cellules qui bordent les nécroses sont clarifiées, volumineuses, hyperplasiques, dès que le regard se porte en pleine nécrose, il découvre des cellules dont le protoplasma se fragmente, dont les mitochondries sont très diminuées de nombre. Le stade le plus évolué montre un élément cellulaire, petit, au noyau pycnotique en mitochondriolyse presque complète, dont le protoplasma ne contient plus qu'un ou deux plastes vésiculeux. Fréquemment, ces cellules dégénérées sont infiltrées de pigment ocre.

En quelques endroits, on observe le début de l'organisation scléreuse, « cicatricielle », de ces nécroses inflammatoires. Les fibres de réticulose, dissociées, s'hyperplasient et prennent une orientation parallèle, se tassent en enfermant dans leurs interstices les cellules mononucléées, quelques rares cellules hépatiques atrophiées et ce qui reste de l'infiltration sanguine.

3° Ces altérations cellulaires, leur intensité, leur tendance à s'organiser en sclérose cicatricielle, ne sauraient expliquer cependant l'impression générale de « précirrhose annulaire » que l'on retire de l'étude de la coupe. Il y a

encore ici un autre élément qui déjà modèle les lésions avant même qu'elles soient sclérosées.

L'hypertrophie réactionnelle est, dans ce cas, particulièrement manifeste. Les cellules hépatiques indemnes sont volumineuses et tassées. Elles dessinent des nodules tantôt centrés par un espace porte, tantôt tangents en un des points de la périphérie de l'espace de Kiernan.

Cliniquement, cet homme présente une hépatite alcoolique hypertrophique sans grands signes d'insuffisance hépatique. Seul l'indice de clivage décèle un trouble fonctionnel du foie.

Anatomiquement, les altérations sont beaucoup plus importantes que ne le pouvait faire prévoir l'exploration fonctionnelle du foie. Peut-être, l'intensité de l'inflammation nécrotique subaiguë s'explique-t-elle, en partie, par le siège forcément sous-capsulaire de la biopsie. Il semble pourtant que l'on puisse expliquer autrement ce paradoxe. Le rôle de l'hypertrophie compensatrice, qui est représentée ici par l'énorme volume du foie et par l'aspect histologique nodulaire, trouve dans notre cas une fois de plus sa démonstration.

Bien que, ni cliniquement, ni histologiquement, on ne puisse parler encore de cirrhose annulaire, il ne semble pas que l'installation de celle-ci soit très éloignée. Cette hépatite hypertrophique nodulaire nous montre, en voie d'installation, tous les éléments caractéristiques d'une cirrhose annulaire hypertrophique.

OBSERVATION XIX

Cirrhose alcoolique à gros foie. Prélèvement hépatique immédiatement après la mort.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le docteur Duvoir, par mon collègue et ami, R. Goldberg.)

M. Boisg..., âgé de cinquante-six ans, couvreur, entre à la maison Dubois le 22 février 1929.

Ce malade avoue avoir été un grand buveur de vin (quatre à cinq litres par jour). Il a depuis longtemps des rêves professionnels, des cauchemars, des pituites matinales. Depuis plus de deux ans, son ventre est un peu gros, mais à cette date il n'y a pas prêté attention.

En juin 1928, l'augmentation de volume de l'abdomen devient considérable. Le malade tousse un peu ; il entre à la maison de santé.

EXAMEN LE 22 FÉVRIER 1929

L'homme est pâle avec des varicosités des pommettes, du subictère des conjonctives.

Il existe une volumineuse ascite libre avec quelques vergetures ; l'ombilic est

déplissé ; circulation collatérale importante. Œdème des membres inférieurs et des bourses.

L'état du foie et de la rate est difficilement appréciable. Cependant le foie semble volumineux.

Malgré l'intensité de ces troubles, l'état général ne semble pas fortement compromis. Il n'y a pas de fièvre. L'amaigrissement est modéré. Il existe un peu de bronchite (pas de bacilles de Koch dans l'expectoration). Le cœur est normal. Les urines, rares (500 centigrammes par jour) ne contiennent ni sucre ni albumine. La tension artérielle est à 13-7. Le malade n'a jamais été ponctionné.

Une injection de neptal déclanche une diurèse de trois litres, le 24 février.

Une seconde injection de neptal est sans action. Une série de piqûres de cyanure de mercure semble d'abord activer la diurèse, mais de nouveau celle-ci baisse rapidement.

Le 15 mars, le malade tombe dans le coma et meurt.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Immédiatement après la mort, on prélève, par une boutonnière épigastrique, un fragment de parenchyme hépatique pour examen histologique.

Il s'agit d'une cirrhose évoluée, terminale. Les travées scléreuses sont ici larges, trapues, denses. Le parenchyme est réduit à des îlots hyperplasiques peu volumineux, nettement arrondis, constitués par des cellules dont quelques-unes déjà, en bordure de la sclérose, sont homogénéisées.

Les imprégnations argentiques décèlent, au niveau du parenchyme non scléreux, le progrès de la réticulose. En bordure des travées scléreuses, on voit la transition entre les faisceaux collagènes et les fibres hyperplasiques de réticuline qui s'imprègnent en noir et entourent les cellules périphériques des îlots parenchymateux d'une ceinture de sclérose. Dans toute l'étendue de ces plages cellulaires, la réticulose est nettement pathologique. Il est des zones, véritables amorces de cicatrice, où elle est beaucoup plus marquée : les cellules apparaissent petites, légèrement atrophiques et les espaces qu'elles laissent entre elles, les espaces vasculaires aussi, sont le siège d'une prolifération réticulée considérable. Il ne s'agit plus alors seulement d'augmentation de volume de fibres préexistantes ; on assiste là à une néoformation de réticuline sous l'aspect de fibrilles de toutes tailles et orientées dans toutes les directions.

La prolifération mononucléée est discrète dans ce cas, soit au niveau des travées scléreuses, soit au niveau du parenchyme ; les cellules de Kupffer sont turgescents, mais il n'existe pas de volumineux îlots lymphoconjonctifs.

Nous rapportons ce cas parce qu'il est un exemple typique de cirrhose hypertrophique à grande densité scléreuse.

Anatomiquement, les lésions sont arrivées à leur développement maximum. Les quelques îlots hypertrophiques qui persistent sont atteints de réticulose, de sclérose péricellulaire. Dans l'ensemble lésionnel, la dégénérescence cellulaire domine tout et la réaction mononucléée est discrète.

OBSERVATION XX

*Cirrhose alcoolique à petit foie. Prélèvement hépatique
immédiatement après la mort.*

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le professeur agrégé Noël Fiessinger.)

M. Desch..., âgé de quarante-trois ans, encaisseur, entre à la maison Dubois le 2 février 1929. Il s'agit d'un alcoolique notoire qui reconnaît boire en moyenne deux ou trois litres de vin par jour.

Depuis un mois environ, il s'aperçoit qu'il maigrit. Le 24 janvier, il constate de l'œdème malléolaire. Les jours suivants, l'œdème gagne les jambes, les bourses et, en deux ou trois jours, son ventre prend des proportions si considérables qu'il en est gêné pour s'asseoir. Ce début ne s'accompagne d'aucun trouble fonctionnel. Les urines sont très rares, foncées. Il aurait eu une selle de sang rouge.

EXAMEN CLINIQUE

L'amaigrissement contraste avec le volume du ventre. Il existe un très léger *subictère* de la peau et des conjonctives qui persiste jusqu'à la fin. On note un état carminé de la langue et de la face interne des joues.

Le ventre montre l'ombilic déplissé, une légère circulation collatérale. Il est tendu par une ascite abondante, libre. L'œdème des jambes, modéré, remonte jusqu'à la paroi abdominale.

La rate est percutable. On ne sent pas le bord inférieur du foie sous les fausses côtes.

Rien aux poumons. Le pouls est bien frappé à 72. La température est normale. Il n'y a dans les urines ni sucre, ni albumine, ni pigments, ni sels biliaires ; mais des quantités notables d'urobiline. La quantité d'urines est, environ, d'un litre par jour

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

Réaction de Bordet-Wassermann dans le sang : négative ;

Indice biliaire plasmatique : 3,9 ;

Rose Bengale : 6,93 ;

Temps de saignement : 2 min. 1/2 ;

Temps de coagulation : 5 minutes ;

Signe du lacet : négatif.

Le malade demeure plus de trois mois dans le service. On doit lui faire 7 *ponctions*. Au début du traitement, les injections de neptal, espacées avec des piqûres de cyanure de mercure, semblent influencer favorablement la diurèse qui remonte d'une manière continue à deux litres par jour. Cependant, par la suite, la diurèse diminue de nouveau et l'influence du traitement devient moins nette, cependant que l'état carminé des muqueuses s'accroît.

La vie de notre malade ne semble cependant pas en danger lorsque, le 12 mai, alors qu'il s'était levé pour se raser, il est pris brutalement d'une crise convulsive, perd connaissance et meurt en cinq minutes.

L'autopsie complète ne peut être pratiquée, mais on prélève un fragment de foie par une boutonnière épigastrique immédiatement après la mort.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Nous n'avons pu peser le foie. Le prélèvement a été fragmentaire. Le foie semblait cependant nettement petit.

Histologiquement, la sclérose est annulaire. Les travées scléreuses sont d'épaisseur moyenne ; elles dessinent des anneaux de taille très variable. Les uns sont très grands, d'autres sont très petits. L'infiltration mononucléée des travées scléreuses est intense. De vastes nappes de lymphocytes parsèment le tissu conjonctif.

Le tissu parenchymateux est constitué de cellules hépatiques considérablement gonflées autour desquelles la réticuline dessine, surtout aux imprégnations argentiques, un anneau de réticulose. En bordure des travées scléreuses, les cellules clarifiées abondent, les cellules en homogénéisation atrophique aussi. Les préparations mitochondriales décèlent dans ces zones toute la gamme des altérations cellulaires atrophiques, depuis la raréfaction du chondriome avec vacuolisation des plastas jusqu'à la mitochondriolyse, depuis l'hypertrophie du noyau jusqu'à la dégénérescence vacuolaire et la pycnose du noyau.

Un des points les plus intéressants de ce cas, au point de vue histologique, est l'importance des îlots lymphoconjonctifs. Ces amas de cellules mononucléées sont nombreux et hypertrophiques. Ils s'observent soit isolés dans le parenchyme, soit en bordure d'une travée scléreuse. Ils montrent des cellules dégénérées en mitochondriolyse, dans lesquelles on trouve souvent quelques *particules biliaires*. Entre les cellules atrophiques, la trame réticulée montre aux imprégnations une richesse inouïe de néofibrilles qui obturent les espaces vasculaires. Dans les mailles de cette trame sont infiltrées de nombreuses cellules rondes, d'origine probablement kuppérienne qui auraient contribué ultérieurement à l'organiser.

Ce cas montre donc les lésions encore très actives d'une cirrhose annulaire typique. Un prélèvement pratiqué dans des conditions excellentes a permis d'observer les altérations cellulaires produites récemment et qui sont du même type que celles qu'on observe dans les stades précoces. La mort du malade, survenue subitement, alors que son état est, sinon amélioré, du moins stationnaire, permet d'éliminer l'hypothèse d'un ictère grave terminal et donne encore plus de valeur à la constatation de ces fines altérations cellulaires.

A ces lésions cytologiques s'ajoutent, se superposent en certains points, la réticulose, l'îlot lymphoconjonctif, l'ictère histologique léger. Ces divers processus surpris en pleine évolution expliquent la genèse de cette sclérose lente, progressive, qui grignote peu à peu le lobule, processus fondamental de la cirrhose. Les autres lésions cirrhogènes, nécroses inflammatoires subaiguës, dégénérescences ictérigènes que nous n'avons pu surprendre ici, ne sont que des poussées, des épiphénomènes survenant sur ce fond de sclérose progressive.

II. — Les hépatites de la stase biliaire.

OBSERVATION XXI

*Cancer squirreux des voies biliaires.**Ictère chronique par rétention datant de 1 mois 1/2. Cholestase pure.**Biopsie et autopsie.*

(Observation recueillie dans le service de M. le docteur Guy Laroche, par ma collègue et amie, M^{lle} Gautheron. Biopsie; autopsie 2 heures après la mort, dues à l'obligeance de M. le docteur de Gaudart d'Allaines.)

M. Anz... est âgé de soixante ans, lorsqu'il entre à l'hôpital Tenon, le 12 avril 1930.

Ce malade souffre depuis longtemps de douleurs épigastriques, et celles-ci surviennent par crises depuis 1915, tous les deux ou trois ans. Tout d'abord elles étaient rythmées par les repas, calmées par l'ingestion d'aliments et duraient une demi-heure environ. Jamais la plus petite irradiation à distance pouvant faire penser à une colique hépatique.

Les crises, vers le mois de mai 1930, deviennent plus fréquentes, plus intenses, plus prolongées. La douleur est profonde, continue avec exacerbations vespérales et nocturnes supprimant le sommeil. Elle n'est plus influencée par l'alimentation. Elle siège au creux épigastrique sur la ligne médiane et irradie dans tout l'abdomen, s'accompagnant de coliques. Le début et la terminaison se font insensiblement. Ces crises ne s'accompagnent jamais d'ictère, ni de vomissements.

Parallèlement, apparaît une constipation opiniâtre. Le malade maigrit considérablement et continuellement depuis un an. Durant un mois, avant son entrée à l'hôpital, la fonte musculaire s'accentue brutalement. En même temps, bien que l'appétit reste bon, l'asthénie et la faiblesse des jambes sont extrêmes.

Le 12 avril 1930, notre malade est admis à l'hôpital. Il est très maigre. L'abdomen est sensible, l'épigastre contracté et douloureux. Le maximum de la douleur provoquée siège sur le milieu de la ligne xypho-ombilicale, mais toute la région du carrefour sous-hépatique est douloureuse.

Le foie est de volume normal.

Les poumons, le cœur sont normaux : T. A., 11-5.

Aucun trouble nerveux, le Bordet-Wassermann est négatif dans le sang.

L'examen radioscopique de l'estomac montre une déformation persistante du bulbe duodénal qui fait penser à une périoduodénite.

Le 26 août 1930 apparaît un ictère franc avec décoloration des matières, indépendamment de toute crise douloureuse. Les douleurs abdominales se sont atténuées et assourcies. La palpation décèle un point douloureux dans la région vésiculaire.

Ultérieurement, l'ictère fonce progressivement. Il a tous les caractères des

Hépatites et Cirrhoses.

ictères par rétention. Le foie augmente de volume. Le 2 juin, il est mou, gros et son bord inférieur est à un centimètre au-dessus de la ligne ombilicale.

On porte le diagnostic de cancer du pancréas probable. Le 12 juin 1930, notre malade est opéré par M. le docteur Gaudart d'Allaines. Voici le compte rendu opératoire :

Laparotomie sous anesthésie locale. On découvre un foie volumineux avec une vésicule considérablement dilatée.

Le pancréas ne présente au niveau de la tête aucune tumeur ; mais au hile hépatique, il existe une masse indurée, adhérente, certainement néoplasique. Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de cancer des voies biliaires.

On pratique une cholécysto-gastrostomie au fil de lin.

Un fragment du tissu hépatique est prélevé pour examen histologique. Ce tissu hépatique laisse écouler une bile foncée. Dans l'après-midi, l'opéré succombe. Deux heures après la mort, on prélève les organes abdominaux par la plaie opératoire.

AUTOPSIE

L'examen anatomique confirme le diagnostic de squirrhe des voies biliaires. La vésicule est indemne. Dans la masse scléreuse et adhérente sous-hépatique, c'est à grand'peine que l'on arrive à disséquer les vaisseaux. Le cholédoque est complètement oblitéré. Il n'y a pour ainsi dire pas de propagation de voisinage : à peine quelques taches de bougie lenticulaires sur la tête du pancréas et sur le bord antérieur du foie.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La biopsie opératoire et l'autopsie ont été pratiquées à si peu d'heures d'intervalle que nous ne croyons pas utile d'en faire une étude séparée. Le seul intérêt du matériel biopsique consiste dans le fait qu'il nous a permis d'étudier les mitochondries.

Le cancer biliaire est un épithélioma, glandulaire, par endroits et en d'autres, atypique, dont les éléments sont partout enserrés dans une gangue scléreuse extrêmement dense. Les rares propagations au tissu hépatique sont extrêmement localisées et restent très superficielles, n'envahissant pas le foie dans la profondeur.

La *sclérose* est exclusivement périportale. Ici, elle est relativement modérée. Les espaces portes sont, en eux-mêmes, peu enflammés : à peine quelques trainées lymphocytaires, à peine une légère sclérose autour des canaux biliaires dilatés. Mais, autour de l'espace de Kiernan, existe une réaction cellulaire assez importante, faite, en grande majorité, de cellules de Kupffer parsemées de quelques polynucléaires isolés. Entre ces cellules, on distingue aux trichromes et sur les imprégnations argentiques, une réticulose nette et de nombreux néo-canalicules biliaires. Cette atmosphère périportale en voie de sclérose est peu étendue, et rapidement, on tombe sur un parenchyme à peine scléreux.

Au niveau du *parenchyme lobulaire*, on retrouve d'importantes nécroses ictériques paraportales et des thrombi biliaires centrolobulaires importants. Mais, contrastant avec ces désordres localisés, considérables, les travées hépatiques ont dans l'intervalle leur ordination remarquablement conservée.

Les nécroses biliaires, plus ou moins arrondies, sont tangentes aux espaces portes ; leur volume est variable. Les altérations y sont plus ou moins avancées. Leur centre est occupé par des débris de travée hépatique de couleur vert

foncé, entre lesquels sont disséminées de volumineuses cellules de Kupffer, arrondies, chargées de gouttelettes de graisse et de pigment biliaire ; le réticulum est dissocié. Vers la périphérie, les travées hépatiques prennent un aspect atrophique ; certaines parties, à l'inverse, montrent quelques cellules volumineuses, clarifiées, au noyau en caryorrhexis et surchargé de pigment biliaire rappelant les « netznektoses » observées chez le lapin. De place en place, un polynucléaire.

Les régions centrolobulaires montrent des dilatations considérables des canalicules biliaires en véritables lacs de bile verte. Souvent, la travée épithéliale est rompue et il y a communication canaliculo-interstitielle. Les cellules de Kupffer sont alors gigantesques et surchargées de grains pigmentaires verts. Souvent, les cellules qui englobent les lacs pigmentaires canaliculaires ont un chondriome bien conservé. Cependant, assez souvent aussi, on observe une cellule isolée ou mitochondriolysée, ou intensément sidérophile.

Dans le reste du lobule, les techniques mitochondriales montrent l'intégrité des cellules dont les grains chondriosomiques sont arrondis et un peu volumineux.

Nous n'avons pas retrouvé d'aspects de clarification ou de margination mitochondriale, que l'on voit constamment dans les diverses variétés d'hépatite infectieuse ou toxique, primitive ou surajoutée à la stase.

En résumé : ictère par cholostase pure, typique, reproduisant l'aspect des ligatures expérimentales du cholédoque. Aucun signe d'inflammation surajoutée, ni cliniquement, ni anatomiquement. Le caractère propre de ce cas est l'intensité de la sténose, la rapidité d'évolution de l'hydrohépatose, la modicité de la sclérose.

OBSERVATION XXII

Cancer vésiculaire et cholédocien avec adénopathies cancéreuses. Ictère chronique par rétention datant de plus de 3 mois 1/2. Sclérose périportale légère. Cholostase pure. Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le professeur agrégé Noël Fiessinger.)

M. Gourl..., âgé de soixante-trois ans, étireur de métaux, entre à la maison Dubois, le 29 juillet 1930, pour un ictère persistant.

Il s'agit d'un malade qui souffre depuis plusieurs mois de digestions pénibles, parfois douloureuses. Il ne présente aucun signe d'éthylisme.

Le 1^{er} mai 1930 se produit une crise douloureuse épigastrique très violente, qui l'effraie. Le 6 mai, nouvelle crise encore plus vive. La douleur siège dans l'hypocondre droit et irradie légèrement dans le dos ; elle ne se calme qu'au bout de six heures.

C'est à la suite de cette seconde crise douloureuse qu'apparaît un ictère franc avec décoloration des matières. Cet ictère persiste indéfiniment sans la moindre atténuation même passagère. Les douleurs ne se renouvellent pas. A partir de ce début, notre malade maigrit avec une rapidité étonnante.

Le 29 juillet 1930, nous l'examinons à la maison Dubois. Il est très amaigri, jaune vert. Le cœur est régulier, le pouls lent (50 pulsations). La T. A. est à 14,8. L'abdomen est tendu, sensible.

Le foie est gros, régulier. Sa projection sur la paroi atteint 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La vésicule n'est pas palpable, pas douloureuse. Il existe un point douloureux au point de Chauffard.

Les selles sont blanches, d'aspect mastac. Les urines sont acajou.

On note l'existence au-dessus de la clavicule gauche d'un ganglion de Troisier, petit et très dur.

Les examens des fonctions hépatiques donnent les résultats suivants :

I B. P.....	23
Rose Bengale >.....	4
Réaction d'Hijmans van den Bergh, dans le sang :	
réaction directe, prompte, totale.....	26,4 unités

Epreuve du surmenage au glucose :

	1	2	3
Coefficient de Maillard.....	0,051	0,058	0,047
— ammoniacal corrigé en			
fonction du pH.....	6,3%	5,4%	5,2%
Glycosurie	0	+	0
Urobiline	Normal	Normal	Normal

Temps de saignement et de coagulation normaux.

Le dosage de l'urée sanguine : 0,69 par litre.

Le diagnostic hésite entre un calcul du cholédoque (pas de dilatation vésiculaire, crise douloureuse) et un épithélioma primitif ou secondaire du hile hépatique (douleurs gastriques, ganglion de Troisier) ; sur ces entrefaites, l'examen radiologique de l'estomac ayant été négatif, ainsi que la recherche de sang dans les selles, on incline vers le diagnostic le plus vraisemblable : calcul du cholédoque.

Le 11 août 1930, l'ictère pâlit légèrement. Les urines s'éclaircissent un peu. Bien que les matières restent totalement décolorées, cette évolution semblant confirmer plutôt le diagnostic de lithiase, on passe le malade en chirurgie.

Le 21 août 1930, le docteur René Bloch pratique, sous anesthésie à l'éther, une laparotomie paramédiane sus-ombilicale.

Le pylore est rétracté sous le foie auquel il adhère très fortement. Il ne présente pas macroscopiquement de lésion néoplasique.

La vésicule scléreuse et atrophique est vide et soudée à la face inférieure du foie. Le cystique est oblitéré. On ne peut cathériser le cholédoque, au niveau duquel on sent au doigt des nodosités dures.

On résèque la vésicule.

On pratique une biopsie du foie. Le tissu hépatique laisse couler une bile abondante très claire.

Les suites opératoires sont normales. Le malade part chez lui. Depuis, nous n'avons pas eu l'occasion de le revoir.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le fragment vésiculaire, examiné, montre des formations glandulaires épithéliomateuses disséminées dans la couche musculuse, ce qui précise le diagnostic d'épithélioma des voies biliaires.

Les lésions hépatiques d'ictère chronique par rétention sont très intenses. La sclérose est minime.

Les espaces portes sont augmentées de volume. A l'intérieur, les infiltrations mononucléées sont importantes, sans localisation péricanaliculaire. L'atmosphère scléreuse périportale est constituée uniquement de réticulose non encore organisée en tissu conjonctif. Les fibrilles réticulées, épaisses, engainent des débris cellulaires encore reconnaissables et des cellules mononucléées. Elles dessinent des pointes d'extension qui tentent de rejoindre les espaces portes voisins.

Les veines centrolobulaires sont peu scléreuses. Cependant, en quelques lobules, un feutrage réticulé englobe les cellules immédiatement périveineuses. La réticulose lobulaire est modérée.

Les altérations cellulaires sont partout à leur maximum. Au centre des lobules, on retrouve comme toujours les lacs biliaires intercellulaires, les tuméfactions biliaires des cellules de Kuppfer. La note particulière est ici la *désorganisation de la travée*. La lésion, ici, n'est plus seulement une fissure canaliculo-interstitielle, c'est une rupture trabéculaire. Certaines cellules hépatiques, particulièrement altérées, ont un noyau pycnotique; leur protoplasma contient des enclaves biliaires; elles sont complètement séparées de la travée et isolées dans le sinus sanguin. Leur chondriome est alors profondément altéré. Tous les intermédiaires existent entre les cellules qui ne contiennent plus que quelques rares mitochondries granuleuses et les cellules en mitochondriolyse complète.

A la périphérie des lobules, on observe encore des thromboses biliaires et des nuages de biliphagie kuppferienne. L'intérêt de ce cas réside dans l'intensité et le caractère modéré des altérations périportales. On observe là, au niveau des lésions sclérogènes, des dégénérescences cellulaires importantes. Les cellules sont gonflées, volumineuses. Leur chondriome se raréfie, cependant qu'on note dans le protoplasma de fines enclaves biliaires. Parfois le noyau est surchargé de pigment biliaire. Ces cellules claires sont par endroit effritées. Dans les capillaires voisins, la réaction kuppferienne est intense et les fibrilles de réticuline englobent tous ces éléments en voie d'atrophie qui donnent véritablement l'aspect de l'étape initiale de la sclérose périportale.

En dehors de ces altérations centrolobulaires et périportales, très importantes ici, mais cependant localisées, le chondriome des cellules hépatiques est, dans l'ensemble, normal. On n'observe pas de clarifications en plages, rarement des cellules sénescents. Les cellules hépatiques sont normales dans le reste du lobule.

Cette observation a le mérite de nous montrer des lésions très intenses d'un ictère par obstruction complète, intense et prolongée de cholédoque (3 mois 1/2).

L'étendue des thromboses biliaires, la désorganisation complète de certaines travées hépatiques montrent la gravité de l'atteinte hépatique.

D'ailleurs, c'est dans ce cas que nous avons observé les altérations les plus importantes du chondriome.

Il ne s'agit cependant pas de cirrhose encore. La sclérose est modérée. La réaction hypertrophique nulle. Mais autour des espaces portes, les lésions préscléreuses évolutives montrent des aspects dégénératifs des plus instructifs.

OBSERVATION XXIII

Cancer de la tête du pancréas. Ictère chronique par rétention datant de 5 mois 1/2. Sclérose périportale et interinsulaire. Cholostase pure. Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de M. le professeur H. Hartmann, en collaboration avec Jacques Caroli.)

M^{me} Mill..., couturière, âgée de soixante-cinq ans, entre le 3 juillet 1930 à l'Hôtel-Dieu.

C'est vers la fin du mois de janvier 1930 qu'apparaît une jaunisse, d'abord pâle, puis progressivement plus intense : tous les signes d'un ictère par rétention s'installent d'une façon remarquablement insidieuse, s'étageant sur plusieurs semaines. Amaigrissement modéré.

Notre malade n'a jamais ressenti la moindre douleur, *jamais elle n'a présenté la moindre fièvre.*

L'examen, en outre de l'ictère, montre un foie très volumineux et dur. On ne sent pas la vésicule biliaire.

L'intervention, le 15 juillet (5 mois 1/2 après le début de l'ictère), montre qu'il s'agit d'un cancer de la tête du pancréas. Le foie est très gros, dur, vert. On devine, sous la capsule, un petit quadrillé blanchâtre. On prélève plusieurs fragments du tissu hépatique. Des cultures de la bile et du foie ont été pratiquées par Jacques Caroli. Tous les milieuxensemencés sont demeurés stériles.

Vingt-quatre heures après l'intervention, la malade succombe ; malheureusement, l'autopsie n'a pu être pratiquée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La sclérose est exclusivement périportale. Elle est extrêmement marquée dans ce cas. Les espaces portes et leur contenu sont à peu près normaux ; tout au plus distingue-t-on une dilatation anormale des canaux biliaires.

A la périphérie des espaces, la réticulose dessine un réseau très fin sur une large étendue manifestant ainsi l'allure *lentement évolutive* de l'extension scléreuse. Cette réticulose enserre des cellules hépatiques en dégénérescence torpide, tantôt claires, rarement foncées et qui évoluent vers l'atrophie plus que vers la nécrobiose. Les néo-canalicules, clairs, sont abondants. Les cellules de Kupffer sont volumineuses. On distingue, de-ci de-là, un polynucléaire.

Dans le parenchyme lobulaire, l'aspect des travées est normal, sans clarification. Les altérations de stase biliaire prédominent au centrolobule. Ce sont

des dilatations énormes des canalicules intercellulaires, quelques effractions canaliculo-interstitielles, des cellules de Kupffer tuméfiées et gorgées de bile. Par endroits, le thrombose biliaire semble avoir été plus intense et, à la place de quelques éléments trabéculaires, il ne reste plus qu'un amas de cellules macrophagiques et de mononucléaires avec, par endroits, un polynucléaire.

La particularité de ce cas est que la sclérose périportale est déjà importante, en rapport avec la durée de l'obstruction (5 mois) et sa *lenteur*, sans cependant qu'il s'agisse encore de cirrhose évoluée.

Les communications canaliculo-interstitielles centrolobulaires sont bien peu accentuées, bien peu évoluées pour un ictère chronique datant de 5 mois, et moins nettes que les obstructions cholédociennes brutales et d'emblée complètement réalisées.

Il s'agit donc d'une stase cholédocienne lente, prolongée et pure, sans infection, ainsi que le prouvent et les images histologiques et la stérilité de la bile.

OBSERVATION XXIV

Cholécystite calculeuse. Calcul du cholédoque. Ictère cholostatique pur datant de 51 jours. Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de notre maître, M. le professeur agrégé Noël Fiessinger.)

M^{me} Hou... (Lucienne), trente-quatre ans, entre à la maison Dubois le 12 septembre 1930, en plein ictère par rétention.

Cette malade a des antécédents lithiasiques avérés datant de sept ans. En 1923, au début d'une grossesse, crises douloureuses abdominales violentes durant trois ou quatre heures, calmées par l'élixir parégorique. Après quatre ans d'intervalle, en 1927, réapparition des douleurs (5 heures de l'après-midi, 3 heures du matin) une fois par mois. Puis, en mars 1929, le siège des douleurs se précise : hypocondre droit avec irradiation scapulaire; elles ne sont jamais accompagnées de fièvre ni d'ictère. Amaigrissement notable. Son médecin diagnostique une lithiase vésiculaire. Nouvelles crises en mars 1930, le 5 août 1930, le 15 août 1930.

Le 26 août 1930 apparaît du subictère qui fonce rapidement, en vingt-quatre heures. Urines foncées, matières décolorées; les douleurs s'atténuent. *Pas de fièvre.* Entre à la maison Dubois.

Malade amaigrie (24 kilos en trois ans). Ictère par rétention intense. Bradycardie. Prurit.

Foie volumineux (18 centimètres sur la ligne mamelonnaire), régulier à bord tranchant, non douloureux. Rate non percutable. Vésicule légèrement douloureuse, volumineuse.

Le 3 octobre, légère atténuation de l'ictère, légère recoloration des matières; mais l'hépatomégalie persiste. Tubage duodénal. Pas de bile A. Bile B peu abondante, jaune clair. Bile C incolore.

Examens complémentaires (octobre 1930) :

1° Urée sanguine : 0,44 ;

2° Formule sanguine : globules rouges, 4.920.000 ; globules blancs, 4100 ; poly-neutros, 40 ; poly-éos, 2 ; poly-baso, 1 ; grands monos, 2 ; moyens monos, 52 ; lymphos, 2 ; Türk, 1 ;

3° I. B. P. : 22,08.

Intervention le 17 octobre 1930 (M. Sauvé). — Très grosse vésicule à l'extrémité inférieure de laquelle on trouve un calcul. Cholédoque dilaté dans lequel on sent un calcul. Ponction et ablation de la vésicule. Ouverture et sondage du cholédoque, pendant lequel le calcul file dans le duodénum. Pas de pancréatite, 1 Mickulicz. 3 mèches. Drain de Kehr. Biopsie du foie.

Suites opératoires. — Hémorragie abondante le lendemain de l'opération. Transfusion : 200 centicubes. Pas de bile par le drain.

Hémorragies légères pendant 3 jours. Une seconde transfusion de 300 centicubes. 2 tentatives d'extraction du Mickulicz infructueuses à cause d'hémorragies. Au quatrième jour, la bile finit par couler dans le drain.

La température, jusqu'à l'opération normale, oscille pendant 10 jours entre 38°5 et 37°5.

La malade revient en médecine. La décoloration de l'ictère se fait très lentement et s'étage sur une durée de 1 mois environ.

Le 6 décembre 1930 : H. van den Bergh, direct, retardé, 1, 2 ; I. B. P., 5,8.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La vésicule montre une muqueuse légèrement atrophique en superficie, avec prolifération adénomateuse légère en profondeur. Péricholécystite œdémateuse. Infiltrations inflammatoires périvasculaires importantes à cellules mononucléées.

Le foie : pas d'épaississement ni d'inflammation de la capsule de Glisson. Les espaces portes sont peu augmentés de volume ; il existe quelques rares néo-canalicules biliaires. Les canaux biliaires sont dilatés et entourés d'un anneau conjonctif. Les espaces sus-hépatiques sont nettement scléreux : un anneau collagène entoure les veines centrales et en partent des pointes de réticulose.

L'aspect général des lobules est conservé. Les travées hépatiques ont gardé leur ordination rayonnante. Les cellules ne sont pas augmentées de volume ni clarifiées. Les capillaires sont un peu dilatés et congestionnés, surtout au centre du lobule. En quelques points seulement, légère désorganisation centrolobulaire de la travée accompagnée de réticulose importante.

Les canalicules biliaires intercellulaires sont modérément dilatés et déformés à la périphérie des lobules. Ils le sont considérablement au centre. Là existent d'énormes lacs de bile qui distendent les canalicules et font irruption vers les sinusoides. Ceux-ci montrent des cellules de Kupffer volumineuses et gorgées de thrombi-biliaires.

Aux préparations mitochondriales, on est frappé du peu de lésions cellulaires. Toutes les cellules ont un chondriome normal, constitué presque exclusivement de grains arrondis, par endroits un peu volumineux. Même vers le centre des lobules, on voit des lacs de bilirubine limités par des cellules au chondriome normal ; de place en place, on voit seulement ici, une cellule en dégénérescence homogène atrophique ou en mitochondriolyse.

En résumé : au cours d'une lithiase vésiculaire ancienne survient un ictère par calcul du cholédoque. L'absence de fièvre, le résultat de la formule leucocytaire, joints aux aspects histologiques hépatiques, montrent qu'il s'agit d'une cholostase pure, sans infection, par obstruction serrée du cholédoque (hydrohépatose) s'accompagnant de sclérose périportale très modérée.

OBSERVATION XXV

Cholécystite lithiasique. Calcul enclavé dans le cystique.

Ictère de nature mixte, cholostatique et infectieux. Durée : 35 jours.

Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le professeur agrégé. Duvour.)

M^{me} Lap... (Berthe), cinquante ans, entre à la maison Dubois pour un ictère accompagné de fièvre et de douleurs, le 22 novembre 1930.

Elle n'a jamais présenté d'ictère, mais a ressenti quelques crises douloureuses vagues dans l'hypocondre droit en 1923, puis une plus intense le 15 octobre 1930.

C'est le 1^{er} novembre 1930 qu'apparaît un ictère *franc avec urines foncées et matières décolorées*. Durant tout le mois de novembre : asthénie, amaigrissement, anorexie et prurit intense; l'ictère persiste sans variations. La fièvre varie entre 38° et 39°. Surviennent quatre crises douloureuses épigastriques qui persistent quelques heures, irradiant dans l'hypocondre droit, mais non dans le dos et qui nécessitent parfois une piqûre de morphine.

A son entrée, toute la région épigastrique et l'hypocondre droit sont douloureux. Le foie est un peu volumineux (11 centimètres sur la ligne mamelonnaire). Les urines sont rouges. Les matières sont légèrement colorées. T. A. : 12-8. Durant tout le séjour, la température est entre 38° et 39°.

Divers examens complémentaires sont pratiqués :

1° Urée sanguine : 0,23 ;

2° Urines : réaction de Grimbert, + ; réaction de Haye, + ; urobiline, — ;

3° Culot de centrifugation des urines : pas de spirochètes à plusieurs examens. Colibacilles abondants ;

4° Séro-agglutination de la spirochètose : négative ;

5° Hémoculture : négative.

Cholécystectomie (docteur Schwartz). — Cholécystite calculeuse à multiples calculs petits et à facettes. Un calcul plus volumineux que les autres (petite noisette) est enclavé dans le cystique. Pas de calcul cholédocien. On pratique un examen histologique de la vésicule et d'une biopsie de tissu hépatique.

ÉTUDE HISTO-PATHOLOGIQUE

La vésicule présente des signes nets d'inflammation pariétale subaiguë. Atrophie de la muqueuse, œdème et congestion des espaces interstitiels, surtout périvésiculaires. Congestion capillaire et tuméfaction des histiocytes.

Le foie montre des lésions considérables. La capsule de Glisson est modérément épaissie, sans aspects inflammatoires sous-jacents particulièrement

intenses. La sclérose périportale et péri-sus-hépatique est plus importante sous la capsule qu'ailleurs.

Mais, surtout, il existe des signes d'hépatite diffuse. Les cellules de tous les lobules sont intensément clarifiées. Autour des espaces portes et des veines centrolobulaires, on note des zones parenchymateuses importantes où les cellules sont en dégénérescence homogène atrophique.

En outre, il est frappant de noter l'existence de volumineux lacs de bile verte dans les canalicules centrolobulaires bordés par des cellules homogénéisées. Les autres canalicules intercellulaires ne sont pas particulièrement dilatés.

Les préparations mitochondriales confirment l'existence d'une clarification généralisée avec margination du chondriome et de dégénérescences homogènes atrophiques aux deux pôles du lobule.

En somme, il s'agit d'un cas complexe. Cliniquement, les crises douloureuses, l'absence d'urobilinurie plaident en faveur d'un obstacle mécanique à l'écoulement de la bile et firent conseiller l'intervention. Le diagnostic de calcul du cystique fut posé par le professeur agrégé Noël Fiessinger, sur le caractère évolutif particulier, la coïncidence des crises douloureuses atypiques, l'ictère de moyenne intensité. Cependant, l'on n'avait pas manqué d'être impressionné par l'existence de fièvre et divers examens furent pratiqués pour éliminer l'existence d'un ictère spirochétosique.

Anatomiquement, les lésions révélées par la biopsie montrant incontestablement des altérations d'hépatite diffuse satellite de la cholécystite chronique qui, combinées avec la gêne de la circulation cholédocienne, ont certainement pris une part dans la genèse de cet ictère mixte hépatolytique et cholostatique.

OBSERVATION XXVI

Calcul du cholédoque. Ictère chronique par rétention datant de 7 semaines.

Crises fébriles avec recrudescence de l'ictère. Hépatite et angiocholite purulente. Biopsie.

(Observation recueillie dans le service de M. le docteur Michel, par mon ami R. Barbat. Cette observation a été utilisée par J. Caroli, dans sa thèse.)

M^{me} Chev..., âgée de quarante-neuf ans, entre à l'hôpital Tenon le 16 juillet 1930.

Cette malade est atteinte de lithiasse biliaire depuis de nombreuses années. A plusieurs reprises, elle a présenté des crises douloureuses, siégeant à droite et irradiant dans l'épaule et la région lombaire gauches. Régulièrement, ces crises de colique hépatique s'accompagnaient de subictère et de fièvre.

L'ictère chronique par rétention s'est installé assez rapidement cinq semaines environ avant son entrée à l'hôpital. En même temps, la malade a ressenti quelques douleurs dans l'hypocondre droit; mais surtout dès les premiers jours de l'ictère, la température montait à 39°.

Cet état se maintient sans modification pendant un mois environ. La malade vient à l'hôpital. L'ictère est franc, généralisé; les urines foncées, les matières décolorées. La malade se plaint d'un prurit très pénible.

La région vésiculaire est très vivement douloureuse à la manœuvre de Murphy. Il existe en outre une sensibilité douloureuse de tout le côté droit.

Cependant, aux dires de notre malade, l'ictère est moins foncé qu'il ne l'a été. Dans les premiers jours d'observation, on assiste à la disparition presque complète de la jaunisse. Parallèlement, la température tombe en lysis à la normale, les urines deviennent claires et abondantes, les selles se recolorent.

Le diagnostic de lithias cholédocienne ne saurait faire de doute. On décide d'intervenir chirurgicalement.

La veille de l'opération, la température remonte brusquement à 40° et s'y maintient. L'ictère réapparaît. Le docteur Roux-Berger maintient l'indication opératoire.

Protocole opératoire :

La vésicule est petite, rétractée, collée à la face inférieure du foie. La paroi en est très épaissie et semble contenir des calculs. C'est intentionnellement qu'on ne pratique pas de cholécystectomie, parce que la vésicule ne semble pas jouer de rôle dans les accidents actuels et que le plus pressé semble d'aller drainer la voie principale.

La palpation du cholédoque montre l'existence d'un calcul ovoïde et mobile. On incise le canal sur le calcul et on extrait celui-ci dont la grosseur est comparable à celle d'une cerise. Par la portion supérieure du canal (et seulement par là) s'écoule, au moment de l'incision, une quantité assez abondante de liquide puriforme « venant d'en haut ».

L'exploration de l'extrémité duodénale du cholédoque ne montre aucun obstacle. Il existe quelques petites nodosités de pancréatite chronique.

Drain de Kehr et deux mèches de part et d'autre du drain. Biopsie du foie.

Suites opératoires : normales.

Après l'opération, la malade a déjàuni, mais elle garde du subictère et du prurit. Le 7 octobre 1930, crise de colique hépatique avec douleur irradiant dans l'épaule gauche, ictère et prurit. Elle entre de nouveau à l'hôpital.

Le foie, douloureux, déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Rate non perceptible. Cœur normal. T. A. : 13-9. T. : 38°2.

Deuxième intervention (docteur Roux-Berger). — Adhérences épiploïques. Bulbe duodénal, entièrement accolé par des adhérences à la face inférieure du foie. En décollant la deuxième portion du duodénum, on entre dans la vésicule réduite à deux lambeaux et qu'il est impossible d'individualiser. Le pédicule hépatique est très épais, très dur sur toute sa hauteur. On extrait du cholédoque un calcul semblable à celui qu'on avait enlevé la première fois. Drain de Kehr.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE LA BIOPSIE HÉPATIQUE

La sclérose est exclusivement périportale. Au niveau des espaces de Kiernan, les canaux biliaires sont d'aspect à peu près normal. Cependant quelques cellules nettement localisées en un point de la paroi canaliculaire sont claires, cependant

qu'au même point le tissu conjonctif sous-jacent présente une réaction mononucléaire. Autour des canaux biliaires existe en général une sclérose dense. Le tissu conjonctif de l'espace est œdémateux et tigré de mononucléaires et de quelques polynucléaires.

C'est à la périphérie des espaces que la sclérose jeune est à son maximum. A ce niveau, l'infiltration cellulaire est intense : mononucléaires, histiocytes, polynucléaires sont uniformément répartis dans les mailles du tissu conjonctif néoformé. Ce tissu de réticulose entoure quelques rares cellules dégénérées et quelques néo-canalicules biliaires.

La zone des transitions entre la sclérose périportale et le parenchyme lobulaire est nette. La réticulose infiltrante est peu intense. C'est à peine s'il existe de très courtes pointes d'extension scléreuse qui se dirigent volontiers à la périphérie du lobule.

Le parenchyme montre des cellules hépatiques volumineuses, ou clarifiées, ou vacuolaires. A la périphérie, les cellules sont volumineuses, rondes, très claires et présentent des nombreuses vacuoles graisseuses fines. A ce niveau, les sinus sont écrasés. Ils contiennent quelques polynucléaires. Il n'y a pas de thromboses biliaires.

Au centre des lobules, l'aspect général des cellules est le même. Les cellules présentent, soit aux colorations trichromiques, soit aux colorations mitochondriales, les mêmes lésions qu'à la périphérie, mais moins accentuées. A ce niveau, ce qui domine surtout, ce sont les *thromboses biliaires de cholestase*. On distingue des lacs canaliculaires de bile, quelques rares fissures canaliculo-interstitielles. Les cellules de Kuppfer sont nettement mais modérément surchargées de bile.

Cet aspect anatomique est en somme complexe; il faut savoir y distinguer ce qui est inflammation ascendante et ce qui est rétention biliaire.

En résumé : ce cas comporte plusieurs enseignements. Le parallélisme étroit qui existe entre les renseignements cliniques et les aspects histologiques mérite d'être souligné.

Malheureusement, nous n'avons pu cultiver la bile et déceler l'agent causal de la suppuration. Il n'en reste pas moins vrai qu'il y a ici à la fois stase et infection. Celle-ci a nettement contribué à accentuer la sténose du cholédoque, selon l'opinion soutenue par le docteur Brulé, et à modifier les altérations histologiques hépatiques. Nous n'avons pas observé d'abcès ni de suppuration véritable.

OBSERVATION XXVII

Cholécystite calculeuse. Calcul cholédocien. Ictère mixte par stase et infection datant de 1 mois. Biopsie.

(Observation recueillie dans le service du professeur agrégé P. Harvier, due à l'amabilité de J. Caroli qui l'a déjà utilisée dans sa thèse.)

M. Bla..., cinquante ans, entre à l'hôpital avec du subictère, de la fièvre et des crises douloureuses.

Début de la maladie le 6 mars 1930, par crise douloureuse dans l'hypocondre

droit, avec fièvre, suivie le lendemain d'un ictère léger qui rétrocede à peu près complètement.

Vers le 18 mars 1930, nouvelle crise douloureuse suivie d'ictère et de sept autres crises accompagnées de polynucléose.

A son entrée à l'hôpital, malade très amaigri, présentant du subictère des conjonctives et seulement une teinte sale des téguments. La face est un peu augmentée de volume et dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt. Le 15 avril 1930, crise douloureuse violente et accentuation de l'ictère.

A l'intervention, le 16 avril 1930 (docteur Houdard) : petite vésicule rétractée, grosse périduodénite. On découvre un calcul très mobile dans le cholédoque. Drainage. Biopsie du foie.

Suites opératoires : mort de gangrène pulmonaire. A l'autopsie, abcès sous-hépatique.

Examen histologique : sclérose périportale très peu accentuée. Peu de néo-canalicules biliaires.

Le parenchyme lobulaire est constitué uniquement de cellules clarifiées, volumineuses, étranglant les sinusoides.

Au centre des lobules, on note des cellules entourant des thrombi biliaires volumineux, parfois dissociés; mais surtout, en certains endroits, au voisinage du centre du lobule, elles sont globuleuses, et en dégénérescence grasseuse.

En résumé : un calcul du cholédoque entraîne des crises douloureuses, ictériques, fébriles, accompagnées de polynucléose. Ces notions cliniques, l'aspect histologique (clarification généralisée et dégénérescence grasseuse centrolobulaire) montrent la nature mixte, cholostatique et infectieuse de cet ictère.

OBSERVATION XXVIII

Epithélioma greffé sur une cholécystite calculueuse ancienne et propagé au hile hépatique. Ictère chronique par rétention datant de 9 mois. Cirrhose cholostatique. Ictère grave terminal avec dégénérescence antolytique centrolobulaire. Autopsie.

(Observation recueillie dans le service de mon maître, M. le professeur agrégé Noël Fiessinger, par mon ami Philippe Decourt.)

M^{me} Flam... (Marie), âgée de quatre-vingt-six ans, est admise à la maison Dubois, le 20 février 1930, pour un ictère chronique par rétention qui dure depuis plus de 8 mois.

Les seuls antécédents pathologiques à retenir du passé de cette vieille dame sont de nombreuses crises de colique hépatique, dont il est difficile de préciser la date et qui ne sont jamais accompagnées de fièvre ni d'ictère. La dernière crise est survenue il y a plus de quinze ans.

Ses enfants ont noté, depuis un an, qu'elle maigrissait beaucoup.

C'est au mois de juin 1929, 8 mois avant notre premier examen, qu'insidieusement est apparu un ictère. La coloration jaune des téguments, très pâle, tout d'abord, s'est accentuée progressivement. En même temps, les urines fon-

gaient et les matières se décoloraient complètement. Il y a bien à cette période de très courtes rémissions avec affaiblissement de l'ictère et coloration légère des matières; mais à aucun moment de l'évolution morbide, on ne peut noter de fièvre ni de douleurs.

Au cours des dernières semaines qui précèdent l'arrivée de notre malade à la maison Dubois, l'ictère semble devenir encore plus foncé : la peau devient brun vert, réalisant le type « verdin ».

L'examen pratiqué dans le service décèle tous les signes d'un ictère chronique par rétention.

Il existe un peu de *météorisme abdominal*. Le foie est gros et dur, mais on ne peut sentir la vésicule. Il ne semble pas y avoir de liquide d'ascite.

Les membres inférieurs sont œdématisés.

On remarque des taches purpuriques disséminées sur tout le corps.

Les poumons, le cœur sont normaux.

Quelques examens complémentaires. Urines : épreuve de surmenage au dextrose :

	1	2	3
Coefficient ammoniacal corrigé en fonction du pH.....	10,5 %	10,2 %	8,8
Coefficient de Maillard	0,084	0,082	0,07
Urobiline	+++	+++	++
Glucose	0	0	0

Sang : azote polypeptidique, 61 milligrammes pour 1000; indice de clivage, 0,17.

Temps de saignement : 2 minutes.

Temps de coagulation : 17 minutes.

Signe du lacet légèrement positif.

Le diagnostic porté (néoplasme probable des voies biliaires, greffé sur une lithiase ancienne) se base sur l'âge de la malade, l'évolution clinique, l'absence de douleur.

Quelques jours après son entrée, l'état de notre malade s'aggrave. La température, jusque-là normale, monte à 38°5.

Le 10 mars 1930, la malade est depuis trois ou quatre jours en *plein ictère grave*. La torpeur s'accroît : décès.

L'autopsie vient confirmer le diagnostic :

a) *Voies biliaires :* toute la région du petit épiploon est occupée par une masse fibreuse très volumineuse.

On distingue, immédiatement sous le foie, la vésicule dure, non dilatée, remplie d'une dizaine de calculs, très adhérente au foie. Une coupe à ce niveau montre qu'il existe un envahissement néoplasique modéré de la zone de parenchyme hépatique voisine.

Tout le hile est colmaté par une masse fibreuse squirrheuse qui englobe le col de la vésicule, le cystique et l'origine du cholédoque, et qui contracte de nombreuses adhérences avec le duodénum et le côlon.

En dessous de cette région, on peut suivre à la sonde le cholédoque, perméable de nouveau, non dilaté jusqu'au pancréas qui est de consistance et d'aspect normal;

b) *Foie :* de volume moyen, très dur, marronné, de couleur verdâtre ;

c) *Péritoine :* il existe un peu de liquide d'ascite.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Voici l'examen histologique des pièces prélevées à l'autopsie :

Le cancer vésiculaire envahit, sous l'aspect de néoformations pseudoglandulaires, le péritoine sous-hépatique et aussi le parenchyme hépatique voisin sur une étendue d'un demi-centimètre. A ce niveau, il existe une sclérose intense.

L'intérêt de ce cas réside dans les altérations scléreuses du parenchyme indemne de tout envahissement cancéreux. On se trouve ici vraiment en présence d'une cirrhose; tous les éléments existent. Mais cette cirrhose est d'un type bien particulier, combien facilement reconnaissable.

La sclérose est adulte, peu envahissante; elle dessine des anneaux très larges qui englobent soit un lobule entier, soit même plusieurs lobules. On est, en effet, surpris de constater qu'à l'intérieur de ces anneaux scléreux, il existe des *espaces portes normaux* et indemnes de toute sclérose. Ces anneaux volumineux, unilobulaires et multilobulaires, émettent quelques pointes scléreuses courtes qui se perdent dans le parenchyme et qui donnent à la topographie scléreuse un aspect dentelé très particulier.

Certaines pointes d'extension scléreuse périportale vont rejoindre des formations scléreuses arrondies très curieuses qui ne sont autres que des *nécroses biliaires organisées*. Ces *netznekroses*, situées dans la région médiolobulaire, en sont au stade d'organisation. Plus de cellules, plus de travée, plus de réticuline à leur intérieur; uniquement un bloc irrégulier d'amas biliaires vert clair. Tout autour, le tissu conjonctif décrit une véritable capsule. Enfin, plus en dehors, dans les mailles du tissu conjonctif qui s'estompent, existe une couronne de cellules histiocytaïres, d'aspect presque « épithélioïde », de couleur verdâtre, surchargée de bile. En somme, ces infarctus biliaires, vieux de plus de 9 mois, se sont comportés à l'intérieur du parenchyme hépatique comme des corps étrangers. L'organe malade les a enkystés; il a développé tout autour une réaction macrophagique, histiocytaire dont les cellules de Kupffer ont certainement assumé une grande part. Et l'on ne peut s'empêcher de comparer ces aspects cicatriciels aux tubercules de guérison, d'enkystement des vieilles lésions dues au bacille de Koch.

Les veines centrolobulaires sont indemnes de toute sclérose. Tout autour d'elles, le parenchyme hépatique montre des lésions dégénératives récentes avec désorganisation complète de la travée, atrophie dégénérative des cellules et pycnose nucléaire. Tous ces éléments, qui signent lictère grave terminal, sont disposés sans ordre, voisinent avec de volumineuses cellules de Kupffer chargées de pigment biliaire et reposent sur une travée réticulée intacte.

L'hypertrophie compensatrice est ici réduite à son minimum. On voit cependant de minuscules amas de cellules hépatiques saines, volumineuses qui refoulent et arrondissent le tissu conjonctif voisin. La forme arrondie de ces éléments et de la sclérose qui les entoure tranche avec le caractère dentelé des travées cicatricielles, là où manque cette réaction hypertrophique des cellules nobles.

Cette observation illustre admirablement la pathogénie des cirrhoses cholostatiques. Elle marque de la façon la plus nette la différence fondamentale qui existe entre les altérations inflammatoires primitives du foie et les altérations dues à la stase biliaire.

Cliniquement, notre malade présente tous les signes d'un ictère grave terminal. Les épreuves fonctionnelles montrent une déficience hépatique considérable (CAC, glycolévulose). L'anatomie montre la lésion responsable, l'atrophie centrolobulaire.

Mais ce qui importe pour l'étude que nous nous sommes proposés, ce sont les caractères qu'a revêtus la *stase biliaire après 10 mois d'évolution*:

1° Cliniquement, il s'agit bien d'une cirrhose. Le foie est dur, lobulé; l'ascite existe, bien qu'elle soit peu abondante. C'est une cirrhose cholestastique;

2° Anatomiquement, nous retrouvons les caractères attribués autrefois avec trop de généralisation à toutes les cirrroses dites « biliaires », sclérose unilobulaire, multilobulaire, intégrité des zones centrales.

Tout permet d'affirmer ici le diagnostic anatomique de cirrhose. L'inflammation torpide déterminée par la bile sur les éléments périportaux; l'allure progressive, la présence d'ilots parenchymateux hypertrophiques, certes minimes, mais qui ébauchent la modification de structure.

Cependant, cette cirrhose est d'aspect si particulier qu'on ne saurait la confondre avec les cirrroses développées en dehors de toute stase biliaire. La topographie de la sclérose, les apoplexies biliaires organisées sont bien caractéristiques de cette affection qui, même dans ses aspects les plus évolués, porte la signature d'une dominante étiologique: *la stase biliaire*.

OBSERVATION XXIX

Cystadénome du pancréas. Ictère chronique par compression cholédocienne pendant 3 ans. Désobstruction par déplacement du kyste. Sclérose hépatosplénique résiduelle sans signe d'insuffisance hépatique. Mort par tuberculose aiguë 9 mois après. Autopsie.

(Observation publiée avec mon maître le professeur agrégé Noël Fiesinger, in *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, novembre 1930.)

Cette malade, âgée de soixante et onze ans, durant seize mois (novembre 1923 à février 1925), présenta des troubles digestifs, de l'amaigrissement; les selles étaient légèrement décolorées à certains moments, le foie un peu gros.

En février 1925 apparaît insidieusement, sans douleur, un ictère par rétention, de la glycosurie, qui durait depuis trois ans, lorsqu'en décembre 1927, elle entre à la maison Dubois. A cette époque, il existe en outre des œdèmes des membres inférieurs, l'abdomen est météorisé; le foie est volumineux, indolore et dur; la projection de son bord inférieur est concave en bas et à gauche, du fait de l'hypertrophie du lobe gauche et de l'existence d'un lobe de Riedel anormalement développé. La rate est palpable. Il n'y a pas d'ascite. Durant la période d'observation, la glycosurie et l'ictère présentent quelques légères variations. Il n'y a pas de calcul cholédocien ou vésiculaire visible à la radio-

graphie. Un tubage duodénal ramène un liquide clair, mais pas de bile. Le Rose Bengale reste à 18, l'indice biliaire plasmatique à 12.

Vers la fin du mois de février 1928, l'aspect clinique se modifie brusquement contre toute attente. En effet, les œdèmes rétrocedent, puis disparaissent; l'ictère s'atténue et, au début de mars, il a complètement disparu et les matières sont de coloration normale. L'examen amène à cette période des précisions nouvelles. On sent la vésicule dilatée et, au-dessus d'elle, existe une masse sus-ombilicale dure, ovoïde, du volume d'une grosse orange, immobile, nettement distincte du foie, située radiologiquement au-dessus de la petite courbure qu'elle refoule en bas, mais dont on arrive facilement à la séparer. A la suite de cette transformation imprévue, il ne persiste localement qu'un foie dont le bord est toujours aussi dur qu'au début, véritable sclérose hépatique résiduelle: il est remarquable de noter que, dès que l'ictère eut disparu, les épreuves fonctionnelles hépatiques s'améliorèrent rapidement et se maintinrent définitivement à des taux sensiblement normaux: Rose Bengale, 2; Indice biliaire plasmatique, 3,3.

Et cependant, l'état général de la malade ne s'améliore nullement. Apparaissent bientôt les signes d'une tuberculose pleuro-pulmonaire (mars 1928) qui, en dix mois, conduit la malade à la mort avec une dissémination granulique terminale discrète.

L'autopsie, pratiquée le 3 décembre 1928, montra, en ce qui concerne la région hépatique, une vésicule hydropique exclue, remplie de liquide clair, un foie petit, entouré de périhépatite fibreuse, de teinte jaune brun, criant sous le couteau. L'estomac s'étale autour d'une tumeur polykystique du volume d'une tête de fœtus, adhérente au duodénum et au pancréas et que le cholédoque traverse sans qu'il y ait à proprement parler de compression.

Nous n'insisterons pas sur les nombreuses hypothèses que souleva cette observation du vivant de la malade. Il s'agissait en réalité d'un cystadénome de la tête du pancréas compliqué d'une tuberculose aiguë mortelle. L'existence d'un ictère chronique par rétention pendant trois ans, sa disparition définitive en trois semaines, pour le moins surprenante, ne peuvent s'expliquer qu'en invoquant tout d'abord une compression du cholédoque par le kyste, puis un déplacement de ce kyste vers la gauche peut-être sous l'effet de son augmentation de volume. Celui-ci s'est d'ailleurs manifesté cliniquement par l'apparition d'une tumeur épigastrique palpable.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

1° Nous n'insisterons pas sur l'examen histologique des divers organes qui a été publié déjà par Noël Fiessinger et Roger Cattan. La tumeur pancréatique montra un adénocystome typique développé sur un pancréas scléreux; la rate, une splénite fibreuse.

2° Le parenchyme hépatique est très altéré par la cadavérisation. Dans l'ensemble, la sclérose hépatique est disposée irrégulièrement en longues bandes conjonctives qui partent des espaces portes et atteignent rarement le centre des lobules.

La capsule de Glisson est à peine épaissie et l'on tombe rapidement sur le parenchyme hépatique.

L'atmosphère conjonctive périportale est assez importante. On y rencontre, à côté des éléments normaux de l'espace, quelques néo-canaliculaires biliaires qui ne sont cependant pas plus abondants que dans toute autre cirrhose.

Dans l'espace porte lui-même, et autour des éléments qu'il contient, on n'observe pas d'amas lymphocytaires particulièrement abondants.

Les travées scléreuses se rejoignent en formant des angles très irréguliers, suivant une disposition variable avec chaque point. Elles réunissent surtout les espaces portes. Elles sont constituées de fibres de réticuline « collagénisée » qui ont gardé encore leur structure fibrillaire ; elles sont séparées par des espaces vides ou occupés par des cellules hépatiques atrophiées ou par des cellules réactionnelles, et n'ont pas l'aspect fasciculé et dense des cicatrices cirrhotiques courantes. Souvent ces travées sont infiltrées de nombreux noyaux, de lymphocytes qui constituent des îlots lymphoconjonctifs.

Les zones parenchymateuses que délimitent ces travées scléreuses affectent des aspects des plus irréguliers, des plus polymorphes. Certaines plages, volumineuses, permettent de reconnaître encore la presque totalité d'un lobule peu remanié ; d'autres sont plus petites ; certaines sont vaguement arrondies sans cependant prendre cet aspect nodulaire si caractéristique des cirrhoses annulaires courantes. On y observe des travées hépatiques encore reconnaissables, mais atrophiées et parfois dissociées. Il n'existe pas ici d'hypertrophie cellulaire. C'est peut-être là la raison de l'aspect anarchique du tissu de sclérose que n'est pas venu « annuler » l'hyperplasie nodulaire réactionnelle.

Souvent les régions centrolobulaires sont indemnes de toute sclérose. On y note des cellules de Kuppfer turgescents, des cellules hépatiques assez bien conservées ; il n'existe ni thrombose biliaire, ni rupture canaliculaire manifeste.

Signalons en certains points, particulièrement dans les régions saines, des lésions localisées soit à type de dégénérescence graisseuse, soit à type de tuberculose miliaire, qui sont manifestement contemporaines de la poussée granulique terminale et qui n'ont aucune transition avec les cicatrices scléreuses.

L'intérêt de ce cas, en ce qui concerne le sujet envisagé actuellement, réside dans l'existence d'une sclérose hépatique résiduelle, consécutive à une sténose cholédocienne, ne s'accompagnant d'aucun signe manifeste d'insuffisance hépatique et dont nous avons pu pratiquer l'étude histologique.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

I. — Hépatites toxiques.

1° BLOCAGE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL PAR L'ENCRE DE CHINE EN INJECTIONS INTRA VEINEUSES

Expérience 1 : lapin (poids, 1600 grammes). 1 injection de 3 centicubes d'encre de Chine pure. Sacrifié 24 heures après. — Localisation des particules d'encre de Chine, exclusivement aux cellules de Kuppfer périportales. A ce niveau, une couronne périportale de cellules hépatiques en mitochondriolyse ou en dégénérescence homogène atrophique. Clarification modérée des cellules du lobule.

Expérience 2 : lapin (poids, 1500 grammes). 2 injections de 5 centicubes d'une solution au 1/5 d'encre de Chine, à 2 jours d'intervalle. Sacrifié 2 jours après la dernière. — L'encre de Chine est localisée également dans toutes les cellules de Kuppfer. Clarification intense et généralisée de toutes les cellules hépatiques. Zone de cellules foncées en mitochondriolyse périportale, s'étendant en pointe à la périphérie des lobules. Zone discrète de cellules foncées, centrolobulaire.

Expérience 3 : lapin. 7 injections de la même solution d'encre de Chine en 23 jours. — Infiltration kuppférienne généralisée. Congestion diffuse et atrophie des travées, parfois dislocation. Début de sclérose périportale.

Expérience 4 et 5 : lapin. 12 injections en 43 jours. — Même aspect. Ilots lymphoconjonctifs périportaux et pointes d'extension fibreuses très importantes.

2° INJECTIONS DE SILICE COLLOÏDALE

Expérience 6 : cobaye (500 grammes). 1 injection intracardiaque de 9 milligrammes de silice colloïdale. Sacrifié le lendemain. — Clarification cellulaire intense avec margination mitochondriale. Cellules de Kuppfer très volumineuses. Autour des veines centrales, 2 rangs de cellules en mitochondriolyse. Infiltration lymphocytaire des espaces portes.

Expérience 7 : cobaye (500 grammes). Reçoit, 3 jours de suite, 1 injection intracardiaque de 6 milligrammes, 3 milligrammes, 3 milligrammes de silice colloïdale. Mort le quatrième jour. — Turgescence des cellules de Kuppfer. Clarification généralisée. Nécrose parcellaire périportale avec réticulose. Atrophie aigüe centrolobulaire.

Expérience 8 : lapin. 4 injections intraveineuses, en 4 jours, de 5 miligrammes de silice colloïdale. — Clarification et tuméfaction kuppférienne généralisées. Dégénérescences exclusivement périportales avec ilots lymphoconjonctifs et déjà sclérose légère.

Expérience 9 : lapin. 12 injections intraveineuses en 15 jours. — Tuméfaction kuppérienne intense ; par endroits, aspects giganto-cellulaires. Homogénéisations paraportales et disséminées dans le lobule.

Expérience 10 : lapin. 26 injections intraveineuses en 93 jours. — Début de cirrhose. Longues bandes scléreuses. Clarification généralisée. Cellules homogénéisées et sidérophiles autour des espaces portes et des veines centrales sur plusieurs rangs. Ilots lymphoconjonctifs périportaux très importants englobant des cellules en voie de dégénérescence.

3° INGESTION D'HYDROCARBONATE DE PLOMB

12 rats reçoivent quotidiennement, dans leur nourriture, entre 5 et 9 centigrammes de céruse par rat.

Expérience 11 : 21 jours (9 centigrammes par jour). — Tissu conjonctif portal notablement infiltré de mononucléaires. Cellules de Kuppfer assez volumineuses et également réparties. A la périphérie des espaces portes, quelques cellules mitochondriolysées dont souvent le noyau est pycnotique ; à leur voisinage, congestion capillaire et amas légers de mononucléaires. Le reste du lobule est d'aspect normal. Réticuline normale.

Expérience 12 : 31 jours (9 centigrammes par jour). — Mêmes aspects. Cependant, en deux endroits différents, deux espaces portes montrent des lésions plus évoluées : autour d'un ilot périphérique de mitochondriolyse, réaction collagène importante et présence d'abondants lymphocytes. Ces cellules en dégénérescence homogène avec sidérophilie du protoplasma, très abondantes, disséminées. Réticuline normale.

Expérience 13 : 35 jours (9 centigrammes par jour). — Mêmes aspects périportaux, mais changement d'aspect du lobule. Une couronne périportale de cellules clarifiées. Nombreuses cellules pycnotiques disséminées. Réticuline très abondante, très épaissie.

Expérience 14 : 44 jours (9 centigrammes par jour). — Même aspect. Cependant, lésions dégénératives périportales plus intenses, en couronne. Etat clair des cellules généralisé. Réticuline hyperplasiée.

Expérience 15 : 55 jours (9 centigrammes par jour). — Clarification moins intense que dans les deux cas précédents. Une zone de cellules foncées atrophiques avec pycnose nucléaire autour des espaces portes et des espaces sus-hépatiques. Réticuline sensiblement normale.

Expérience 16 : 65 jours (d'abord 9 centigrammes par jour ; à partir du cinquante-cinquième jour, 5 centigrammes). — Toutes les cellules du lobule sont clarifiées. Toujours les mêmes altérations périportales. Espaces portes nettement scléreux. Parfois pointe discrète d'extension scléreuse allant d'un espace porte vers un autre. *La réticulose devient ici manifeste sur les trichomes* ; elle est diffuse et sans rapports intimes avec les lésions cellulaires.

Expérience 17 : 75 jours (mêmes doses). — Même aspect aux colorations trichromiques. Cependant, en plein lobule, on note deux ou trois ilots lymphoconjonctifs. Cellules en dégénérescence homogène atrophique avec sidérophilie diffuse en couronne sombre autour des espaces portes. Réticuline épaissie, mais moins qu'à l'expérience 16.

Expérience 18 : 85 jours. — Peu de clarification. Zones très importantes de

chondriolyse périportale. Sidérophilie intense dans tout le lobule. Réticuline épaisse de densité comparable à celle de 17.

Expérience 19 : 95 jours. — Dégénérescences périportales en large couronne ; réticuline hyperplasiée et amorce de sclérose portale nette. Peu d'infiltration mononucléée. Les cellules de Kuppfer ne sont pas plus volumineuses que dans les expériences de durée courte. Réticulose diffuse considérable ; il s'agit plutôt d'une augmentation de l'épaisseur des fibres que de leur nombre.

Expérience 20 : 115 jours. — Etat clair généralisé du lobule et réticulose diffuse importants. Lésions bipolaires et mitochondriolyses discrètes. Sclérose périportale très modérée.

Expérience 21 : 175 jours. — Les altérations sont un peu différentes des précédentes. Clarification moins nette et moins généralisée. Autour des espaces portes existe une zone de cellules volumineuses souvent mitochondriolysées ou plus souvent en homogénéisation. Autour des veines centro-lobulaires, les travées, étroites, atrophiques, séparées par des sinus dilatés, contiennent des cellules de Kuppfer turgescents. Immédiatement contre les veines centrales, quelques mitochondriolyses.

Expérience 22 : 246 jours. — Même aspect, avec atrophie cellulaire centro-lobulaire et dilatation capillaire. Nombreuses mitochondriolyses éparses. Réticulose intense.

4° INJECTIONS SOUS-CUTANÉES D'ACÉTATE DE CUIVRE

Nous avons injecté sous la peau de 13 cobayes des doses variables d'une solution aqueuse d'acétate de cuivre à 1 %.

Expériences 23-24-25 : avec des doses de 1 centigramme par jour, l'intoxication est suraiguë en trois jours. — Cellules de Kuppfer très volumineuses. Dans les régions centro-lobulaires, altérations d'atrophie jaune aiguë en plages arrondies : fonte cellulaire du type « antolytique » sans surcharge graisseuse ; autour des débris cellulaires, la réticuline persiste et ses mailles sont remplies de globules rouges et de cellules de Kuppfer, de rares polynucléaires. Des lésions d'atrophie moins prononcée réunissent les veines centrales. Autour des espaces portes, altérations cellulaires parcellaires.

Expériences 26-27-28-29 : des doses de 1/2 centigramme par jour déterminent la mort en 8 jours. Exemple : le cobaye 27, sacrifié, au bout de 8 jours agonisait. — Tuméfaction kuppferienne considérable. Cellules hépatiques considérablement lésées autour des espaces sus-hépatiques, fréquemment infiltrées de graisse ou d'apoplexies biliaires. Autour des espaces portes, dégénérescences localisées, début de sclérose et hypertrophie des cellules.

5° INGESTION D'ACÉTATE DE CUIVRE

7 rats reçoivent dans leur nourriture, approximativement, 3 centigrammes d'acétate de cuivre en poudre par rat.

Expérience 30 : 15 jours. — Clarification de l'ensemble des cellules du lobule, mais plus intense autour des espaces portes. En bordure des espaces portes, quelques cellules foncées, en homogénéisation mitochondriale. Un îlot lympho-conjonctif périportal volumineux englobe des déchets cellulaires. Réticuline déjà plus épaisse que normalement.

Expérience 31 : 36 jours. — Mêmes aspects plus accentués. Réticuline considérablement augmentée.

Expérience 32 : 55 jours. — Tuméfaction kuppérienne importante. Etat clair des cellules. Quelques mitochondriolyses périportales; mais ces lésions sont toujours assez discrètes. Réticuline par contre très nettement hypertrophiée.

Expérience 33 : 102 jours. — Même aspect.

Expérience 34 : 375 jours. — Lésions toujours peu accentuées. Importance des cellules sidérophiles soit autour de l'espace porte, soit disséminées. Réticulose très nette.

Expérience 35 : 391 jours. — Ce n'est qu'à cette date tardive qu'apparaissent parmi les cellules du lobule des lésions bipolaires, d'ailleurs discrètes : autour de chaque pôle, îlots de 4 ou 5 cellules mitochondriolysées.

Expérience 36 : 600 jours (vers la fin de l'expérience, ce rat a absorbé irrégulièrement l'acétate de cuivre en poudre, mais en grandes quantités : 19 centigrammes environ. Au cours d'un arrêt de traitement, il est trouvé mort dans sa cage). — Les lésions hépatiques rappellent beaucoup celles des expériences 38 et 41 (chlorure de manganèse) : congestion intense du foie. Réticulose considérable, tuméfaction kuppérienne importante. Espaces portes légèrement scléreux avec quelques débris cellulaires enserrés de réticulose. Cependant, ces lésions de sclérose torpide périportale ne sont pas aussi importantes qu'on aurait pu l'espérer après un aussi long temps d'intoxication. Les lésions maxima sont au centre des lobules. Toutes les veines sus-hépatiques sont entourées d'un anneau scléreux dont partent quelques fibres de réticulose. Tout le parenchyme voisin est en atrophie subaiguë, avec dissociation de la travée, persistance de la réticuline, congestion diffuse intense et peu de cellules mononucléées. Ces zones décrivent des bandes qui réunissent les centro-lobules. En somme, altérations caractéristiques de la troisième étape des hépatites diffuses.

, 6° INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE CHLORURE DE MANGANÈSE

13 cobayes reçoivent 2 mmgr. 5 de chlorure de manganèse (en solution à 5 milligrammes par centicube). De temps en temps, le traitement est interrompu pendant 2 ou 3 jours.

Expérience 37 : 22 jours (2 mmgr. 5 par jour). — Cellules de Kupffer volumineuses. Réticulose intense. Les espaces portes ont une surface augmentée. Lésions cellulaires très avancées. Dans tous le lobule, les cellules clarifiées hyperplasiques étranglent les capillaires. Les altérations de chondriolyse avec pycnose et les cellules sidérophiles s'observent en bordure des espaces portes où déjà existent sclérose initiale et prolifération lymphocytaire importante. En bordure des espaces centraux, elles sont plus modérées et aussi disséminées dans le lobule.

Expérience 36 : 27 jours (2 mmgr. 5 tous les 2 jours). — Lésions, moins intenses, mais de même type. A la pointe de 2 veines centrales existent des plages d'atrophie hépatique avec amorces de cirrhose. Tout autour, réticulose intense.

Expérience 39 : 35 jours (2 mmgr. 5 tous les 3 jours). — Lésions à peu près semblables. Réticuline hyperplasiée.

Expérience 40 : 62 jours (2 mmgr. 5 tous les 2 jours). — Sclérose périportale légère. Etat clair généralisé des cellules hépatiques. Réticulose importante. En

quelques points, petites nécroses localisées, centro-lobulaires, avec congestion et prolifération kuppérienne, mais sans sclérose nette.

Expérience 41 : 200 jours, décès spontané (cet animal a d'abord reçu 2 mmgr. 5 sous la peau tous les jours, mais vers les dernières semaines, les doses ont été espacées de 2 puis de 3 jours. Malgré cela, l'état de l'animal empirait progressivement. Il a été trouvé mourant un matin dans sa cage). — La sclérose est à ce point importante qu'on peut parler de *sclérose insulaire*. Atmosphère scléreuse périportale nettement pathologique. Réticulose intense englobant déjà des îlots de cellules foncées au noyau pycnotique. Quelques néo-canalicules biliaires. Tout à l'entour de l'espace porte, pointes d'extension fibreuse peu étendues. Les veines centro-lobulaires sont entourées, elles aussi, d'un manchon scléreux important. Les altérations parenchymateuses montrant l'aspect classique du type atrophique existent également autour des espaces portes, dans les régions centro-lobulaires, et aussi dans des zones radiaires partant de l'espace porte et traversant le lobule. Dans l'ensemble le foie est fortement congestionné.

7° INHALATIONS DE TÉTRACHLORÉTHANE

A. — 8 rats blancs sont mis quotidiennement 1/4 d'heure sous une cloche où s'évaporent 40 centicubes de tétrachloréthane dans une boîte de Pétri.

Expérience 42 : 63 jours. Inondation accidentelle de tétrachloréthane. Coma. Sacrifié. Foie rouge congestionné. — Clarification généralisée. Congestion vasculaire. Grandes zones d'homogénéisation avec deux pôles. Pas de sclérose.

Expérience 43 : 63 jours. Même accident. Foie un peu pâle avec zones roses. — Même aspect.

Expérience 44 : 74 jours. Fatigue depuis quelques jours. Au repos, syncope. Sacrifié. Foie gros, parsemé de stries rouges et de points blancs, semble un peu dur. Une petite quantité d'ascite dans la cavité péritonéale. — Lésions dégénératives massives, mais prédominant au centro-lobule où aspect d'atrophie aiguë avec débris cellulaires, hémorragies et dépôts de fibrine. Autour des espaces portes, hyperplasie cellulaire avec monstruosité nucléaires. Turgescence kuppérienne.

Expériences 45-46-47-48 : 111 jours. Inondation de tétrachloréthane. — Clarification et lésions diffuses.

Expérience 49 : 133 jours. — Trouvé mort dans sa cage. Mêmes lésions, plus intenses.

B. — 8 lapins sont mis quotidiennement 3 heures dans un placard où s'évaporent 80 centicubes de tétrachloréthane dans 2 boîtes de Pétri.

Expérience 50 : 20 jours. — Clarification modérée. Quelques mitochondriolyses périportales.

Expérience 51 : 33 jours (132 heures d'inhalation). — Le foie est gros et congestionné. Clarification générale des cellules hépatiques qui supprime complètement la lumière capillaire. Cellules de Kuppfer un peu grosses. Aux espaces portes, prolifération mononucléée discrète dans les mailles conjonctives : autour d'eux, lésions d'hépatite sclérogène typique. Capillaires dilatés. Toutes les transitions existent entre les cellules clarifiées et les cellules mitochondriolysées. Les vacuoles protoplasmiques se flétrissent, les mitochondries occupent de nouveau toutes les cellules, mais par places elles ont déjà disparu. Puis, le protoplasma prend un aspect amorphe, condensé et la cellule s'atrophie. En

quelques points s'observent déjà des proliférations cellulaires mésenchymateuses, et des pointes d'extension scléreuses, centrées par un sinusoiide dilaté que bordent cellules de Kuppfer, réticulose locale et cellules mitochondriolysées. Autour des veines centro-lobulaires s'étagent déjà quelques mitochondriolyses avec dilatation capillaire.

Expérience 52 : 36 jours. Inondation de tétrachloréthane. Coma. Sacrifié. — Clarification généralisée. Couronne d'hémogénéisation aux deux pôles du lobule. Pas de sclérose.

Expérience 53 : 60 jours. Après séance quotidienne, coma durant 20 heures. Sacrifié. — Lésions très semblables à celles de l'expérience 51. Tout est seulement exagéré. Lésions périportales plus intenses. Pointes d'extension particulièrement importantes, tendant déjà à réunir quelques espaces de Kiernan. Clarification cellulaire générale et intense. Altérations centro-lobulaires importantes.

Expérience 54 : A) biopsie après 32 jours. — Clarification intense. Sclérose et mitochondriolyse périportales intenses. Pas de lésions centro-lobulaires.

B) 122 jours. Coma. Sacrifié. — Lésions centro-lobulaires importantes.

Expérience 55 : 111 jours. Paraplégie. Sacrifié. — Légère sclérose périportale, peu étendue. Dans les régions centrales, îlots de clarification intense arrondis.

Expérience 56 : A) 120 jours. Hijmans Van den Bergh : indirect, 0,18; I. B. P. = 1,1. *Biopsie.* — Sclérose importante dessinant une cirrhose périlobulaire qu'accompagnent dilatation capillaire et homogénéisation. Clarification dans le reste du lobule, particulièrement intense autour de veines centrales;

B) L'animal est encore en vie.

Expérience 57 : A) 150 jours. Hijmans van den Bergh : indirect, 0,20 ; I. B. P. = 1,4. *Biopsie.* — Etat clair des cellules centrales. Etat sombre des cellules périportales. Volumineux îlots lymphoconjonctifs périportaux accompagnés de petites zones d'atrophie parenchymateuse hémorragique. Quelques cellules sidérophiles disséminées;

B) 230 jours. Inondation de tétrachloréthane. Sacrifié. — Sclérose périportale nette, d'aspect encore récent. Nécroses atrophiques, hémorragiques centro-lobulaires.

II. — Cholostase expérimentale.

Expérience 58 : 6 heures. — Aspect normal et des cellules et de la structure lobulaire sur les trichromes. Le chondriome montre des altérations initiales. En bordure des espaces portes, de préférence au niveau des canaux biliaires sont des nids de cellules en voie d'homogénéisation. Tous les stades s'observent : vacuolisation des mitochondries qui, volumineuses, arrondies, sont tassées au centre d'une cellule polygonale, contre le noyau encore sain ; homogénéisation du chondriome avec pycnose du noyau ; sidérophilie diffuse de la cellule atrophique et même, rarement, disparition de toute structure cellulaire. Les cellules voisines ont un chondriome fin, normal. Les zones centrolobulaires sont absolument normales.

Expérience 59 : 20 heures. — Aspect général déjà très modifié. Nécroses en réseau périportales abondantes, de petit volume, empiétant sur la périphérie

du lobule, mais ne dépassant pas la zone moyenne. A la périphérie des espaces portes, dilatation des canalicules biliaires dont les parois prennent aux trichromes une couleur rouge éclatant, et tuméfaction modérée des cellules de Kuppfer. Au centre des lobules, quelques vésicules graisseuses ; pas de dilatations canaliculaires. *Bilirubinémie*. — a) 6 heures après ligature : Hijmans van den Bergh = indirect, 0,45 ; b) 20 heures après ligature : Hijmans van den Bergh = indirect, 0,50. *Bilirubinurie*. — a) 6 heures après ligature : pas de pigments ; urobiline, fluorescence légère ; b) 20 heures après ligature : traces de pigments ; urobiline, fluorescence très nette.

Expérience 60 : 2 jours. — Sur les trichromes, l'aspect est assez semblable à celui de la biopsie de contrôle pratiquée avant la ligature. Cependant les cellules sont d'une façon générale légèrement plus claires que normalement. Les techniques mitochondriales montrent des altérations importantes. Autour des espaces portes s'observent quelques cellules en mitochondriolyse ou sidérophiles avec dilatations canaliculaires ; mais surtout, tangents à la périphérie du lobule, des îlots dégénératifs importants où s'observent des mitochondriolyses simples avec caryorrhexi, des cellules sidérophiles et aussi des cellules volumineuses clarifiées. Les zones centrolobulaires sont normales. Pas de dilatations des canalicules biliaires. *Bilirubinémie*. — 2 jours après ligature : Hijmans van den Bergh = indirect, 8,6.

Expérience 61 : 3 jours. — Ce lapin avait reçu, un mois avant, plusieurs injections d'encre de Chine. Les lacs d'encre sont localisés aux deux pôles du lobule et dans les lymphatiques portes. Trois jours après la ligature, le point frappant est l'importance et la diffusion des zones dégénératives, de même type que dans l'expérience précédente, qui siègent aussi bien à la périphérie qu'au centre du lobule.

Expérience 62 : 4 jours. — Sclérose périportale importante englobant des néo-canalicules biliaires et, à sa périphérie, nombreux îlots arrondis dégénérés. Les cellules y sont éosinophiles ; parfois, infiltration de globules rouges. Dans tout le lobule sont disséminées des cellules en dégénérescence acidophile isolées. Vers le centre, quelques cellules volumineuses et clarifiées. Légère dilatation des capillicules biliaires dans tout le lobule. Aux techniques mitochondriales, les cellules en dégénérescence acidophile sont noires. Dans les zones nécrotiques, la travée est disloquée. Au centrolobule, aspect typique de margination du chondriome et dilatations canaliculaires manifestes. Pas de thrombi biliaires. *Bilirubinémie*. — a) Avant ligature : Hijmans van den Bergh = indirect indosable ; I. B. P. = moins de 1. — b) 4 jours après : Hijmans van den Bergh = direct retardé, 8,92 ; I. B. P. = 8,4.

Expérience 63 : 6 jours. — Sclérose périportale envoyant des pointes d'extension fibreuse périlobulaire avec néo-canalicules biliaires. Plus de nécroses massives, mais nombreux amas de cellules fuchsinophiles, sidérophiles aux préparations mitochondriales, également réparties à la périphérie ou au centre du lobule. Quelques cellules de Kuppfer sont turgescentes. Dilatations des canalicules biliaires considérables au niveau des cellules lésées. *Bilirubinémie*. — a) Avant la ligature : Hijmans van den Bergh = indirect indosable ; I. B. P. = 0,90. — b) 6 jours après : Hijmans van den Bergh = direct, retardé, diphasique, 10 ; I. B. P. = 8,9.

Expérience 64 : 7 jours. — Sclérose considérable, jeune, entourant le lobule, englobant des néo-canalicules. Plus aucune nécrose arrondie. Dilatations moni-

lifformes des capillicules biliaires et fissures canaliculo-interstitielles généralisées, mais particulièrement intenses à la périphérie des lobules. Il persiste quelques îlots localisés de cellules clarifiées. Le chondriome est peu abondant. Les cellules dont les canalicules sont distendus ont souvent un noyau en pycnose ou en caryorrhexis et sont en mitochondriolyse. Les cellules de Kupffer sont volumineuses. Pas de thrombi biliaires importants. *Bilirubinémie*. — *a) Avant la ligature* : Hijmans van den Bergh = indirect, 0,16; I. B. P. = 0,9. — *b) 7 jours après ligature* : Hijmans van den Bergh = indirect retardé, diphasique, 5,2; I. B. P. = 7,93.

Expérience 65 : 15 jours. — Cirrhose périlobulaire nette. En certains points, quelques pointes d'extension fibreuse intralobulaire. Plus de nécroses en foyer. Encapsulation scléreuse des canaux biliaires dilatés. Aux préparations mitochondriales, cellules sidérophiles disséminées. En bordure des espaces portes, nombreuses cellules jeunes, volumineuses au chondriome grêle et central extériorisant un début de réaction hypertrophique compensatrice. Nombreux néo-canalicules biliaires dans la sclérose. Les capillicules biliaires intercellulaires sont dilatés et déformés un peu partout, sauf au niveau des régions paraportales hyperplasiques. *Bilirubinémie*. — *a) Avant la ligature* : Hijmans van den Bergh indirect, 0,16; I. B. P. = 0,9. — *b) 8 jours après* : Hijmans van den Bergh = direct immédiat, 1,5; I. B. P. = 6,6. — *c) 15 jours après* : Hijmans van den Bergh = direct immédiat, 9; I. B. P. = 9,2.

CONCLUSIONS

I. — A l'exclusion des inflammations hépatiques circonscrites et des manifestations hépatiques des affections propres au système réticulo-endothélial, nous avons étudié les inflammations diffuses du parenchyme hépatique auxquelles nous réservons le terme d'hépatite.

II. — Il existe trois grandes classes d'hépatites diffuses : les hépatites toxi-infectieuses, les hépatites de la stase biliaire, les hépatites compliquant la stase sanguine.

III. — *Les hépatites toxi-infectieuses* peuvent réaliser des aspects anatomo-cliniques particuliers selon que, dans le bilan des lésions, prédomine soit la dégénérescence graisseuse, soit l'infiltration pigmentaire, soit la cytolyse simple des cellules hépatiques. Les hépatites cytolytiques sont de beaucoup les plus fréquentes.

L'étude expérimentale des hépatites cytolytiques toxiques montre la précocité, l'importance des lésions des cellules hépatiques dans toute inflammation, quelle qu'elle soit. Les aspects pathologiques de ces cellules sont très voisins de leurs aspects physiologiques. Il n'y a que des transitions insensibles entre l'aspect du fonctionnement normal et celui de la dégénérescence cellulaire.

Elle montre que, vis-à-vis des agents pathogènes comme vis-à-vis des substances digestives, le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre. C'est pourquoi on peut décrire plusieurs étapes à ses réactions pathologiques :

— Dans une première étape, les lésions sont périportales.

— Dans une seconde étape, la réaction de suppléance des zones centrales entre en jeu : il y a hypertrophie, *clarification cellulaire* généralisée et, en même temps, épaississement généralisé de la trame : *réticulose*.

— Dans une troisième étape, à la suite de cette réaction lobulaire généralisée, les altérations ne sont plus périportales, mais se produisent sur les cellules les moins résistantes (asymétrie lésionnelle) et principalement au centre du lobule. C'est l'étape des *altérations bipolaires, de l'asymétrie lésionnelle*.

L'étude des hépatites toxi-infectieuses cytolytiques en pathologie humaine montre les multiples transitions entre les formes aiguës, sub-aiguës et chroniques.

Parmi les hépatites chroniques, la *cirrhose* se définit ainsi : *hépatite chronique avec remaniement structural du foie*. Toutes les hépatites n'évoluent pas fatalement en cirrhose ; celle-ci demande des conditions de durée et des réactions hépatiques particulières :

Les lésions épithéliales y sont constantes, précèdent et déterminent le développement de la sclérose.

Cette sclérose se développe au niveau des altérations cellulaires à la fois périportales et périssushépatiques.

La réticulose, hyperplasie diffuse de la trame du lobule, contribue à unir les cicatrices.

L'hyperplasie nodulaire paraportale refoule les zones atrophiques et modèle l'annulation ultérieure de la sclérose.

IV. — *Les hépatites de la cholostase* sont dominées par la stase biliaire ; celle-ci conditionne tous les troubles, toutes les lésions ; si elle disparaît, l'évolution pathologique s'arrête le plus souvent.

Les ictères chroniques par rétention peuvent être la conséquence soit de la stase biliaire pure, soit de la stase biliaire associée à une angiocholite ou à une hépatite diffuse. Ces trois variétés, si semblables cliniquement, sont différentes par leur tableau histologique, par leur bilan fonctionnel et par leur pronostic.

Les cirrhoses cholostatiques montrent, en plus de l'empreinte de la cholostase causale, les divers éléments fondamentaux du processus cirrhotique. Si la stase biliaire disparaît, l'affection s'immobilise sous l'aspect d'une hépato-splénomégalie résiduelle, non évolutive.

V. — Il est possible d'établir le rapport qui existe entre certains symptômes et certaines altérations histologiques. La correspondance est moins nette entre celles-ci et le bilan des explorations fonctionnelles du fait des capacités de suppléance et de régénération du foie et de l'hypertrophie nodulaire paraportale.

BIBLIOGRAPHIE

(Il ne peut être question de donner la bibliographie complète des articles parus sur le sujet traité ici : la liste en serait trop longue. Nous signalerons ceux qui nous ont paru les plus importants à consulter.)

1° Monographies et traités classiques.

- BRULÉ (M.) : *Les ictères*, Paris, 1923.
- DOPTER et DELAVERGNE : *Traité d'hygiène*, t. XX, p. 60. Martin et Brouardel.
- EPPINGER : *Die Hepatolienale Erkrankungen*, Berlin, J. Springer, 1920.
- FIESSINGER (NOËL) : *Thèse*, Paris, 1908.
- ID. : « La cellule hépatique. » (*Rev. gén. d'Histologie*, t. IV, fasc. 13. Masson, 1911.)
- ID. : *Les ictères toxiques et leur traitement*. Maloine, 1913.
- ID. : « L'ictère par effraction. » (*Journal des Praticiens*, 15 novembre 1930, p. 738.)
- FIESSINGER (NOËL) et WALTER : *L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique*. Masson, 1924.
- GÉRAUDEL (EMILE) : *Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire*. Paris, Masson, 1909.
- HANOT : *La cirrhose hypertrophique*, Paris, Rueff, 1892.
- HANSER : « Atrophie, Nekrosen, Ablagerungen und Speicherungen (Sog. Degenerationen). » (*Handb. der Spez. Pathol. Anat. u. Histol.*, Henke-Lübarsch, t. V/1, Leber. Berlin, J. Springer, 1930.)
- HERXHEIMER (G) : « Hyperplasie, Hypertrophie. » (*Handb. der Spez. Pathol. Anat. u. Histol.*, Henke-Lübarsch, t. V/1, Leber. Berlin, J. Springer, 1930.)
- LEREBOULET : « La cirrhose biliaire. » (*Thèse*. Paris, Masson, 1902.)
- NAGEOTTE (J.) : *L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie*. Paris, Alcan, 1922.
- RÖSSLE : « Die Entzündungen der Leber. » (*Handb. der Spez. Pathol. Anat. u. Histol.*, Henke-Lübarsch, t. V/1, Leber. Berlin, J. Springer, 1930.)
- TROISIER et CLÉMENT : *Les ictères infectieux*. Paris, Doin, 1928.
- VILLARET (M.) et JUSTIN-BEZANÇON (M.) : « Pathologie du foie. » (*Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XVI. Masson, 1928.)

2° Les hépatites toxiques expérimentales.

- BALAN : « Der Einfluss der experimentellen Phosphorvergiftung auf das Fettgewebe. » (*Beitr. Path. Anat.*, 76, 198, 1927.)
- DOMAGH (G.) : « Expérimentelle erzeugte Leberzirrhose beim Kaninchen. » (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 29 B, 3 H, 14 juin 1929.)

- DRAGOIN (J.) et FAURÉ-FRÉMIET : « Divers aspects de la cellule hépatique chez les têtards de *Rana temporaria* nourris avec de la thyroïde. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, t. LXXXI, 23 juillet 1921, p. 435.)
- FIESSINGER (NOËL) : « Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez des batraciens. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 6 mars 1909, p. 391; 13 mars 1909, p. 426, et 27 mars 1909, p. 494.)
- FIESSINGER (NOËL) et ROUDOWSKA (L.) : « La cirrhose du foie expérimentale. » (*Arch. Méd. expér. et Anat. path.*, janvier 1914.)
- FIESSINGER (NOËL) et LYON-CAEN (L.) : « Les altérations du chondriome des mammifères. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 12 mars 1910, p. 454.)
- FIESSINGER (NOËL), WOLFF (M.) et BLUM (G.) : « Les hépatites expérimentales de la souris par les inhalations de tétrachlorure d'éthane. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, n° 20, 3 juin 1922, p. 10.)
- FIESSINGER (NOËL) et WOLFF (M.) : « Les lésions dégénératives et réactionnelles dans l'hépatite expérimentale de la souris intoxiquée par du tétrachloréthane. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 87, n° 27, 1922.)
- FINDLAY (G.-M.) : « The experimental production of biliary cirrhosis by salts of Manganese. » (*Brit. J. exp. Path.*, 5, n° 2, 1924, p. 92.)
- FISCHER (B.) : « Experimentelle Leberzirrhose. » (*Zentralbl. f. Path.*, 33, 12, 1922.)
- GÉRAUDEL : « Le phénomène majeur de l'inflammation est une lyse des substances intercellulaires. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 16 décembre 1922, p. 1277.)
- ID. : « L'inflammation du foie. » (*Ibid.*, 23 décembre 1922, p. 1345.)
- GRYNFELTT (E.) et LAFONT (R.) : « Signification physio-pathologique de la migration des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal. » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 23 juillet 1921, pp. 405-408.)
- GYE (W.) et PURDY (W.) : « The poisonous properties of colloidal Silica. » (*Brit. J. exper. Path.*, 5, 238, 1924.)
- HALL (E.) et BUTT (EDW.) : « Cirrhose pigmentaire expérimentale par intoxication cuivrique. » (*Arch. of Path.*, n° 1, 1928.)
- HANDOWSKY, SCHULZ et STAEMMLER : « Sur l'intoxication aiguë et chronique par les métaux lourds. » (*Arch. expér. Path.*, 110, 1925.)
- JAFFE (R.) : « Ueber Entstehung und Verlauf der experimentellen Leberzirrhose. » (*Frankf. Zeit. f. Path.*, t. 24, 1920, p. 2.)
- LEITMANN : « Ueber experimenteller Leberzirrhose. » (*Virch. Arch.*, 261, 1926, pp. 767-775.)
- LISSAUER : « Leberzirrhose bei experimenteller Intoxication. » (*Virch. Arch.*, 217, 1914, pp. 56-62.)
- MALLORY, PARKER et NYE : « Experimental pigment cirrhosis due to copper and its relations to hematochromatosis. » (*Journ. of med. Res.*, 42, n° 5, 1921.)
- MARTIN (J.-F.) : « Recherches expérimentales sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique. » (*Ann. de Méd.*, 21, 1927.)
- MARTIN (J.-F.) et CROIZAT (P.) : « Le foie dans les chocs et les réactions anaphylactiques. » (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 juillet 1927.)
- ID. : « Cirrhose hépatique et anaphylaxie (étude expérimentale). » (*Ann. d'Anat. path.*, t. VI, n° 7 bis, octobre 1929, pp. 946-948.)
- NOËL (R.) : « Sur quelques données récentes relatives à l'histophysiologie du foie et leur importance possible dans la pathologie hépatique. » (*Journ. de Méd. de Lyon*, 4, n° 76, 1923.)
- ID. : « Sur l'élaboration de grains de sécrétion par le chondriome de la cellule hépatique chez la grenouille. » (*C. R. Soc. Biol. Lyon*, 21 février 1921, p. 409.)

- Id. : « Sur un mode d'élaboration de graisses osmioréductrices dans la cellule hépatique des souris blanches. » (*Ibid.*, t. LXXXV, 28 novembre 1921, p. 1031.)
- Id. : « Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique de la souris blanche. » (*Ibid.*, t. LXXXVI, 16 janvier 1922, p. 120.)
- Id. : « Sur l'existence d'une zone de suppléance dans le lobule hépatique. » (*Ibid.*, t. LXXXVI, 20 février 1922, p. 449.)
- Id. : « Sur l'état binucléé des cellules hépatiques. » (*Ibid.*, t. LXXXVIII, 1923, p. 212.)
- Id. : « Rôle élaborateur du chondriome. » (*Ibid.*, 1925, p. 1312.)
- NOËL (R.) et ROZIER (M.) : « Application à l'étude de la localisation périportale des cirrhoses de quelques données relatives à l'histophysiologie du lobule hépatique. » (*C. R. Soc. Biol. Lyon*, 19 mai 1924, p. 1439.)
- Id. : « Application à l'étude des stades initiaux de la cirrhose, etc. » (*Presse méd.*, n° 72, 6 septembre 1924.)
- OSHIMA (F.) et SIEBERT (F.) : « Experimentelle chronische Kuppfervergiftung. Ein Beitrag zur Frage der Pathogenese der Hemochromatose. » (*Beitr. Pathol. Anat.*, B. 84, H. 1, pp. 106-110.)
- POLICARD (A.) : « Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des mammifères sous l'influence d'intoxications massives. » (*C. R. Soc. Biol.*, 29 mars 1909, p. 521.)
- ROBERTS-CHAVES (P.) : « Sur les formations sidérophiles. Sidérophilie diffuse de la cellule hépatique. » (*C. R. Soc. Biol. Lisbonne*, 14 mai 1921, p. 1003.)
- ROZIER (M.) : « Contribution cytologique à l'étude des stades initiaux de la cirrhose expérimentale. » (*Thèse de Lyon*, 1923-1924.)
- VILLARET (M.), JUSTIN-BEZANÇON (M.), EVEN (R.) et TISSIER (M^{lle} M.) : « Discussion... » (*Ann. d'Anat. path.*, suppl. n° 7 bis, octobre 1929, p. 931.)

3° Les hépatites toxi-infectieuses humaines.

- ASKANAZY (M.) : « Notions et conceptions récentes sur les cirrhoses hépatiques. » (*Lisboa Medica*, n° 7, 1930, pp. 343-367.)
- ALBOT (GUY) et CAROLI (JACQUES) : « Les hépatites satellites des cholécystites chroniques. » (*Société anatomique*, 6 février 1930, in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 3, mars 1931.)
- BENARD (H.) et CAROLI (J.) : « Hépatites ictériques de la lithiase. » (*Paris médical*, n° 21, 24 mai 1930.)
- BLUM (R.) : « Zur Frage der Leberregeneration ins besondere der sogenannten « Schlauchartigen Bildungen » bei Leberatrophie. » (*Beitr. Path. Anat.*, 72, 1924, p. 95.)
- BOIDIN (L.), ROUQUES (L.) et ALBOT (GUY) : « Ictère grave toxique par le tétrachloréthane chez une ouvrière perlière. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 4 juillet 1930.)
- BRÜTT : « Zur Frage der Spontanheilung der subakuten Leberatrophie. » (*Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.*, 36, 1923.)
- CAROLI (J.) : « Les hépatites ictériques de la lithiase. » (*Thèse*, Paris, 1931.)
- CHABROL et DUMONT : « Sur une épidémie familiale d'ictère catarrhal. » (*Paris médical*, 10 janvier 1920.)
- COSTA et TROISIER : « Deux épidémies d'ictère commun. La contagion et les

- semeurs de virus ictérique. Les rapports de l'ictère épidémique avec l'ictère catarrhal et l'atrophie jaune aiguë sporadique. » (*Annales de Médecine*, 16 septembre 1924, p. 180.)
- COYON (A.), AUBERT et BRUN (M^{lle}) : « A propos d'un cas de maladie de Hanot. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, n° 37, 3 janvier 1929, p. 1815.)
- EHRSTRÖM (R.) : « Icterus catarrhalis, akute gelbe Leberatrophie und chronische Hepatitis als Ausserungen der selben krankheit : Hepatitis epidemica. » (*Acta. Med. Scand.*, 65, 1928, p. 578.)
- EPPINGER : « Ueber Icterus catarrhalis und Naunyns Cholangie. » (*Klin. Woch.*, 1929, p. 269.)
- ID. : Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallenkapillaren mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese der Icterus. » (*Beitr. Path. Anat.*, 38.)
- ID. : « Die Pathogenese der Icterus. » (*Verh. Deutsch. Ges. inn. Med.*, 15, 29, 1922.)
- FAHR : « Sur l'hépatite et la cholécystite proliférative de la scarlatine. » (*Klin. Woch.*, t. X, n° 1, 3 janvier 1931, p. 20.)
- FAVRE (M.) et DECHAUME (J.) : « Adénome ou inflammation. Les reconstructions épithéliales dans l'inflammation chronique. » (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 décembre 1928.)
- ID. : « L'hypergénèse nerveuse dans l'inflammation chronique. » (*Ibid.*, n° 263, 20 décembre 1930.)
- FERRER (DIEGO) : « Sobre esclerosis. » (*Ars Medica*, n° 66, février 1931, pp. 37-60.)
- FIESSINGER (NOËL) : « Histogénèse des processus de cirrhose hépatique. » (*Thèse*, Paris, 1908.)
- ID. : « La lésion parenchymateuse et le processus de cirrhose du foie. » (*Semaine médicale*, 1^{er} juillet 1908.)
- ID. : « Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie. » (*Arch. Méd. expér. et Anat. pathol.*, n° 3, mai 1908.)
- FIESSINGER (NOËL) et Roudowska (L.) : « Hépatite ictérique polycholique d'origine alcoolique. » (*Paris médical*, 20 décembre 1913.)
- FIESSINGER (NOËL) et LAURENT (LOUIS) : « Contribution à l'étude du diabète bronzé. » (*Annales de Médecine*, n° 2, août 1914.)
- FIESSINGER (NOËL) et MONTAZ (RENÉ) : « Contribution à l'étude des ictères dus au chloroforme. » (*Revue de Chirurgie*, septembre 1916.)
- FIESSINGER (NOËL) : « Angiocholécystite aiguë. Septicémie éberthienne sans dothiënenterie. Hépatonéphrite avec ictère, hémorragie et azotémie. Guérison. » (*Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 23 avril 1920.)
- FIESSINGER (NOËL) et WOLFF (MAURICE) : « La pathogénèse des cirrhoses. Classifications et groupements anatomo-cliniques. » (*La Presse médicale*, n° 22, 17 mars 1923.)
- FIESSINGER (NOËL) et RAVINA (A.) : « Les intoxications par les moules comestibles (*mytilus edulis*). » (*Annales de Médecine*, t. XVII, n° 3, mars 1925.)
- FIESSINGER (NOËL) et WOLFF (M.) : « Les ictères des perlières et les hépatites par le tétrachloréthane. » (*Annales de Médecine*, t. XII, n° 4, octobre 1922.)
- FIESSINGER (NOËL), OLIVIER (H.-R.) et ALBOT (GUY) : « Syndrome de Hanot et cirrhose biliaire. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 15 novembre 1929.)
- FIESSINGER (NOËL) et ALBOT (GUY) : « L'atrophie subaiguë du foie. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 janvier 1930.)

- FIESSINGER (NOËL) et BRODIN (PAUL) : « Le syndrome ictéro ascitique des hépatites scléreuses. » (*Presse médicale* n° 12, 9 février 1924.)
- FIESSINGER (NOËL) : « Altération cellulaire et insuffisance fonctionnelle en pathologie hépatique. » (*Polska Gazeta Lekarska*, n° 43, 1927.)
- FIESSINGER (NOËL) et TOUPET (RENÉ) : « Ictère de quatre mois par hépatite aiguë sans lésions des voies biliaires. Cholécystostomie. Guérison. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, t. LII, n° 33, 30 novembre 1928.)
- FIESSINGER (NOËL) : « Asymétrie lésionnelle et asynergie fonctionnelle et physiopathologie hépatique. » (*Biologie médicale*, vol. XVIII, n° 8, 1928.)
- FIESSINGER (NOËL) et ALBOT (GUY) : « Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie. » (*Ann. d'Anat. pathol.*, n° 7 bis, octobre 1929.)
- FIESSINGER (NOËL) et WALTER (H.) : « L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle en médecine expérimentale et en pathologie humaine. » (*Presse médicale*, n° 99, 10 décembre 1930.)
- FLINT (E.-R.) : « The association between Gallbladder lesions and hepatitis in the human subject. » (*Brit. Med. Journ.*, 7 juin 1930, p. 1041.)
- FRAENKEL : « Bemerkungen ueber akute gelbe Leberatrophie. » (*Deutsche Med. Woch.*, 46, 9, 1920.)
- GARNIER (M.) et REILLY : « Les ictères graves primitifs (ictère grave spirochétosique et ictère grave infectieux primitif). » (*Presse médicale*, 1^{er} novembre 1919, p. 641.)
- Id. : « Quatre observations d'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie. » (*Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 27 juin 1919.)
- Id. : « Rôle des bacilles du groupe typhique dans l'étiologie des ictères infectieux. » (*Revue de Médecine*, 1920, p. 129.)
- Id. : « Essai de classification des ictères infectieux primitifs. » (*Presse médicale*, 13 novembre 1920, p. 813.)
- Id. : « Les formes bénignes des ictères infectieux primitifs. » (*Revue de Médecine*, 1920, p. 377.)
- GARNIER (M.) et OUMANSKY (VICTOR) : « Diagnostic étiologique des ictères infectieux. » (*La Science méd. prat.*, 1926, p. 47.)
- GARNIER (M.) et BERDET (H.) : « De la mort dans les cirrhoses dites alcooliques du foie. » (*La Science méd. prat.*, 1928, p. 256.)
- GARNIER (M.) : « Etudes de physiologie pathologique. Les limites actuelles de l'insuffisance hépatique. » (*Presse médicale*, 4 août 1928.)
- GIERKE : « Akute ikterische Leberdegeneration bei alter alkoholischer Leberzirrhose. » (*Zentralbl. Path.*, 33, 12, 1922.)
- GOLDZIEHER (M.) : « Konstitution und Pathogenese der Leberzirrhosen. » (*Wien. Med. Woch.*, 5, 1921, p. 225.)
- GRAHAM (E.-A.) : « Hepatitis a constant accompaniment of cholecystitis. » (*Surg. Gyn. and Obst.*, 26 mai 1928, pp. 521-526.)
- GREPPI (E.) : « L'hépatite hypertrophique infectieuse avec ictère et splénomégalie. » (*Il. Policlin.*, n° 2, février 1925.)
- HARVIER (P.) et CAROLI (Z.) : « Ictère par hépatite dégénérative au cours d'une lithiase vésiculaire. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 25, 21 juillet 1930, pp. 1412-1421.)
- HANSER : « Zur Histologie der akuten, b. z. w. subakuten Leberatrophie. » (*XVIII^e Congrès des Deutsch. Pathol. Gesellsch.*, 1921.)
- HERXHEIMER et GERLACH : « Ueber akute gelbe Leberatrophie, Syphilis und Salvarsan. » (*Ziegl. Beitr. Pathol. Anat.*, 68, 1921, pp. 93-138, et *Berlin Klin. Woch.*, 16, 1920.)

- HERXHEIMER (GOTTHOLD) : « Ueber akute gelbe Leberatrophie und verwandte Veränderungen. » (*Beitr. Path. Anat.*, 72, 1923, pp. 56-94 et pp. 349-417.)
- ID. « Ueber die akute gelbe Leberatrophie. » (*Klin. Woch.*, n° 29, 15 juillet 1922, p. 1441.)
- ID. « Die akute gelbe Leberatrophie. » (*Rapport au 1^{er} Congrès des Pathologistes de l'Allemagne du Sud-Ouest*, Mannheim, 1922.)
- HEILMANN (P.) : « Ueber den Weg der Entstehung der akuten gelben Leberatrophie und der chronischen Hepatitiden. » (*Virsch. Arch.*, 257, 1925, pp. 229-234.)
- HEINRISCHSDORFF : « Zur Histologie der akuten gelben Leberatrophie. » (*Berl. Klin. Woch.*, n° 51, 1920.)
- ID. : « Zur Histogenese der Ikterus. » (*Virsch. Arch.*, 248, 1924.)
- HUZELLA : « Ueber die Histomechanik der atrophischen Lebererkrankungen. » (*XVIII^e Congrès Deutsch. Pathol. Gesellsch.*, 1921.)
- JUDD (E.-ST.) : « The relation of the liver and the pancreas to infection of the gallbladder. » (*Collect. Pap. of the Mayo Clinic*, t. 13, 1922, p. 184.)
- KRETZ : *Verh. d. p. Ges.*, VIII, 54, 1904, et IX, 260, 1905.
- KLEMPERER (P.), KILIAN (J.-A.) et HEYD (CH.-G.) : « The pathology of *ikterus catarrhalis*. » (*Arch. Pathol. and Labor. Med.*, t. II, n° 5, novembre 1926, réf. *Presse médicale*, 1928.)
- KUTSCHERA (H.) : « Ueber die Beziehungen von subakuten Gelber Leberatrophie zur granulären Zirrhose. » (*Wien. Klin. Woch.*, 41, 11 octobre 1923, pp. 727-730.)
- KOSTER (H.), GOLDZIEHER (M.-A.) et COLLUM (W.-S.) : « The relation of hepatitis to chronic cholecystitis. » (*Surg. Gyn. and Obst.*, juin 1930, p. 959.)
- LÆWENHART : « Zur Frage der Cholangitis lenta. » (*Klin. Woch.*, 2, n° 5, 1923, pp. 192-194.)
- LEPEHNE (G.) : « Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege. VI. Die Uebergang der hepatischen Ikterus formen in Leberatrophie. » 1° « Die akute Leberatrophie » : *Münsch. Med. Woch.*, 78, 7 décembre 1928 ; 2° « Die Subakute und subchronische Leberatrophie » : *Münsch. Med. Woch.*, décembre 1928, p. 2214.)
- ID. : « Neuere Anschauungen über die Entstehung einiger Ikterusformen. » (*Ibid.*, n° 23, 1919.)
- ID. : « Akute gelbe und Subakute Leberatrophie. » (*Deutsch. Med. Woch.*, 47, juillet 1921, p. 800.)
- LEUW (C. DE) : « Ueber kompensatorische Hypertrophie und Hyperplasie der Lebergewebe beim Menschen. » (*Virsch. Arch.*, 210, 1912, pp. 147-158.)
- LEWIN (A.-M.) : « Ueber toxituberculose hepatolienale Erkrankungen. » (*Virsch. Arch.*, 276, 1930, p. 101.)
- LÖFFLER (L.) : « Leberstudien. » (« I. Teil » : *Virsch. Arch.*, 257, 1926 ; « II. Teil » : *Virsch. Arch.*, 265, 1927.)
- MAC CARTY et JACKSON : « The relation of hepatitis to cholecystitis. » (*Collect. Pap. of the Mayo Clinic*, XII, 1920, pp. 102-110.)
- MINKOWSKI : « Die nosologische Stellung der akuten Gelben Leberatrophie. » (*Med. Klin.*, 17, 1921.)
- NAUNYN (B.) : « Ueber Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien (Erkrankungen der Gallenwege). » (*Mitt. Grenzgeb. Med. und Chir.*, 31, 1919.)
- OBERLING (CH.) : « Les pseudo-adénomes biliaires du foie. » (*Bull. Soc. anat.*, mai 1928.)
- POLICARD : « Sur le mécanisme de formation de figures pseudo-adénomateuses

- observées dans les organes en voie de sclérose (foie, poumon). » (*Journ. de Méd. de Lyon*, n° 248, 5 mai 1930.)
- RÖSSLE (R.): « Classification des cirrhoses hépatiques. » (*Ann. d'Anat. pathol.* (1^{er} rapport, suppl. n° 7 bis, octobre 1929.)
- ID.: « Hepatose und Hepatitis. » (*Schw. Med. Woch.*, 59, n° 1, 1929, p. 4.)
- SABRAZÈS (J.): « Complexité de l'anatomie pathologique des cirrhoses du foie. » (*Gaz. hebdom. Sc. méd. de Bordeaux*, n° 27, 12 octobre 1919.)
- SAVY (P.): « Considérations anatomo-cliniques sur l'atrophie et l'hypertrophie du foie dans les cirrhoses alcooliques. » (*Journ. de Méd. de Lyon*, 20 juillet 1924.)
- SEYFARTH: « Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie. » (*Deutsch. Med. Woch.*, n° 41, 1921.)
- SCHOTTMÜLLER: « Hépatite et cholécystite, complication toxique spécifique de la scarlatine. » (*Klin. Woch.*, t. X, n° 1, 3 janvier 1931, p. 17.)
- SCHWOSTECK: « Zur Pathogenese der Leberzirrhose. » (*Wien. Klin. Woch.*, 35, 17 et 18, 1922, pp. 312-408.)
- STERNBERG: « Pathologische Anatomie der Leberzirrhose. » (*Wien. Med. Woch.*, n° 34-35, 1922.)
- STEWART: « Causation and pathology of atrophy of the liver. » (*Brit. Med. Journ.*, 11, 1920, p. 3120.)
- TILLGREN (J.) et BLOMSTRÖM (H.): « L'atrophie jaune subaiguë du foie peut-elle guérir ? » (*Acta Med. Scand.*, 65, 1926, p. 675.)
- TIETZE et WINKLER: « Die Beteiligung des Leberparenchyms an den Gallenstein-krankheiten. » (*Zentralbl. für Chirurgie*, 1922, p. 991.)
- TROISIÈRE: « L'ictère commun. » (*Paris médical*, 6 juin 1925.)
- UMBER (E.): « Sur le diagnostic et le traitement des maladies des voies biliaires profondes. » (*Deutsch. Med. Woch.*, 27 décembre 1929, n° 52.)
- ID.: « Akute und Subakute Leberatrophie. » (*Klin. Woch.*, n° 32, 5 août 1922, p. 1585.)
- ID.: « Zur akuten Leberatrophie. » (*Berlin. Klin. Woch.*, 6, 1920.)
- ID.: « Der Infekt der Steinfreien Gallenwege (Naunyns-Cholangie). » (*Klin. Woch.*, 2, 13, 1923.)
- VERSE: « Zur akuten Leberatrophie. » (*Berlin. Klin. Woch.*, 2, 13, 1923.)
- WELTMANN (O.): « Die Zirrhosen der Leber. » (*Wien. Klin. Woch.*, 1928, pp. 1301-1304 et 1349-1351.)
- WILLER (H.): « Zur genese der Sog. Gallengangswüchierungen. » (*Centralbl. f. Allg. Pathol.*, 45, 1929, p. 313.)
- ID.: « Weiterer Beitrag zur genese der Sog. Gallengangswüchierungen. » (*Ibid.*, 47, n° 11, 1930, p. 369.)

4° La stase biliaire.

- ASCHOFF (L.): « Ueber orthologie und Pathologie der extra-hepatischen Gallenwege. » (*Arch. Klin. Chir.*, 125, 1923.)
- BERBLINGER: « Biliäre Zirrhose und kongenitale Zirrhose der Leber. » (*Münch. Med. Woch.*, 39, 1911, p. 2092.)
- BRULÉ (M.): « Les ictères intermittents dans les obstructions calculeuses ou cancéreuses du canal cholédoque. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 22 oct. 1926, pp. 1497-1505.)

- CARNOT et HARVIER : « Contribution à l'étude de l'apoplexie biliaire. » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, janvier 1907.)
- CAROLI (J.) : « Les hépatites ictériques de la lithiase. » (*Thèse*, Paris 1931.)
- CHIRAY (M.) et DEGOS : « La lithiase dissimulée du cholédoque et des gros canaux hépatiques. » (*Presse médicale*, 23 mars 1927.)
- FISSINGER (NOËL) et LYON-CAEN (L.) : « Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. » (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, n° 6, novembre 1910, pp. 958-972.)
- FISSINGER (NOËL) et ROUDOWSKA (L.) : « La cirrhose biliaire expérimentale. Etude de pathologie et d'histogénèse générales. » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, t. XXVI, n° 1, janvier 1914, pp. 18-50.)
- FISSINGER (NOËL) et CATTAN (ROGER) : « Cystoadénome de la tête du pancréas. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, n° 14, 26 avril 1929.)
- FISSINGER (NOËL) et ALBOT (GUY) : « La cirrhose résiduelle à la suite des sténoses prolongées du cholédoque. » (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, n° 3, 2 février 1931, pp. 150-157.)
- FISSINGER (NOËL), ALBOT (GUY) et DIERYCK (JOSEPH) : « Le retentissement hépatique de la stase biliaire. (Etude expérimentale et anatomo-clinique.) » (*Ann. d'Anat. pathol.*, t. VIII, n° 6, juin 1931.)
- FRANK, MANN et BOLLMAN : « The relation of the gallbladder to the development of jaundice following destruction of the common bile duct. » (*The Journ. of Labor. and Clin. Méd.* t. X, n° 7, avril 1925, p. 540.)
- GARNIER (MARCEL) et PRIEUR (RENÉ) : « Le mécanisme de l'ictère dans l'obstruction du cholédoque. » (*Presse médicale*, n° 78, 27 septembre 1930, p. 1305.)
- GUÉRIN : « Lithiase du cholédoque sans ictère. » (*Thèse*, Lyon, n° 18, 1920-1921.)
- HABERLAND (H.-F.-O.) : « Studien an den Gallenwegen. » (*Arch. f. Clin. Chir.*, 130, n° 3, 1924, pp. 248 à 280.)
- HIYEDA (KENTARO) : « Experimentelle Studien über den Ikterus. Ein Beitrag zur Pathogenese des Stauungsikterus. » (*Beitr. Path. Anat.*, 73, 541, 1925.)
- JUDD (E.-ST.) et COUNSELLER (V.-S.) : « The effects of obstructive lesions of the common duct of the liver. » (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 89, 1927, p. 1751.)
- KANNER (O.) : « Ueber der Gallenpigmentierung der kopperschensternzellen beim Stauungsikterus. » (*Klin. Woch.*, n° 42, 1922.)
- LOEFFLER (L.) : « Leberstudien : II° Teil. Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und der Bindegewebshyperplasie. 1. Die Folgen der Unterbindung des Ductus Choledochus. » (*Virsch. Arch.*, 265, 1927, pp. 41-75.)
- MASTER (MAC), BROWN (G.-O.) et ROUS (PEYTON) : *Journ. of Exper. Med.*, 5 mai 1923, pp. 685-698.
- MASTER (MAC) et ROUS (PEYTON) : « The biliary obstruction required to produce jaundice. » (*Journ. of Exper. Med.*, 33, n° 6, p. 1923.)
- MALEY (OTTO) : « Histologische Untersuchungen zur Gallebildung in der Leber. » (*Centralbl. Allg. Path.*, 36, H. 8/11, 1925, p. 238.)
- RABL (RUDOLF) : « Zur morphologie der Gallenwege in der Leber beim mechanischen Ikterus. » (*Beitr. Path. Anat.*, B. 86, H. 1, 1931, p. 235.)
- RIBADEAU-DUMAS et LECÈNE (P.) : « Note sur l'état du foie et de la rate après ligature du cholédoque chez le cobaye. » (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. pathol.*, t. XVI, mars 1904, pp. 191-206.)
- ROSENTHAL (F.) : « Pathogenese der verschiedenen Formen des Ikterus beim menschen. » (*Erg. Chir.*, 17, 1924.)
- ROUS (PEYTON) et LARIMORE (L.) : « The biliary factor in liver lesions. » (*Journ. of Exp. Med.*, 32, 1920, p. 249.)

- SALMON (A.-R.) : « Cancer des canaux biliaires. » (*Journ. Méd. français*, t. XIX, n° 8, août 1930, p. 287.)
- SIMMEL (H.) : « Ueber die Atresie der grossen Gallenwege als echte Missbildung. » (*Centralbl. Allg. Pathol.*, 32, n° 22, 1922.)
- UMBER et HEIME (K.) : « Experimentelle Studien über die Cholangie. » (*Arch. f. Exper. Pathol.*, t. 103, 1924, 329-363.)
- WESPHAL (K.) : « Ueber Physiologie, Pathologie und Therapie der Bewegungsvorgänge der extrahepatischen Gallenwege. » (*Klin. Woch.*, 3, n° 25, 1924.)
- WYLEGSHANIN (W.) : « Des néoplasmes primitifs du canal hépatique. » (*Journ. méd. de Kazan*, juillet 1926, réf. in *Ann. d'Anat. pathol.*, t. VI, n° 1, 1929, p. 90.)
- ZYPKIN (S.-M.) : « Ueber die biliäre Zirrhose und ihre Begiehung zu sonstigen Formen der Leberzirrhose. » (*Virsch. Arch.*, 262, 1926, p. 789.)

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

VU :

Le Doyen,
V. BALTHAZARD.

VU :

Le Président de thèse,
G. ROUSSY.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
GÉNÉRALITÉS	3
LES HÉPATITES TOXI-INFECTIEUSES.....	7
Les hépatites toxiques expérimentales (formes cytolytiques).....	9
<i>Allure générale de l'inflammation hépatique</i>	15
<i>Les formes cliniques des hépatites expérimentales</i>	36
Les hépatites toxi-infectieuses en pathologie humaine (formes cyto- lytiques)	40
<i>Quelques variétés anatomo-cliniques</i>	41
<i>Pathogénèse et morphogénèse générales</i>	84
LES HÉPATITES DE LA STASE BILIAIRE	101
<i>La cholostase expérimentale</i>	103
<i>La cholostase en pathologie humaine</i>	123
<i>Généralités sur la stase biliaire</i>	141
SYNTHÈSE ANATOMO-CLINIQUE (classification, syndromes anatomo- cliniques, processus lésionnels et syndromes fonctionnels).....	143
DOCUMENTATION ANATOMO-CLINIQUE.....	159
RECHERCHES EXPÉRIMENTALES	227
CONCLUSIONS	235
BIBLIOGRAPHIE	237

NIORT. — IMP. TH. MARTIN
